

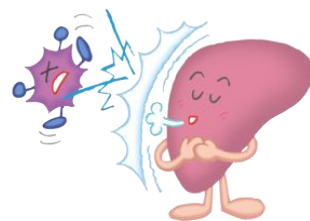
【群馬県】

C型慢性肝炎

ソブリアードによる3剤併用療法

インターフェロン治療

地域連携シート



監修：群馬大学附属病院・肝疾患診療連携拠点病院

肝炎インターフェロン治療計画書

肝疾患におけるかかりつけ医と専門医療機関との連携について

肝炎検査で発見される肝炎患者様は、自覚症状に乏しく、多くはトランスアミナーゼ値等血液検査における肝機能の指標値も基準範囲内にあります。一見すると健常者のように思われがちですが、組織学的には肝炎が存在することもあり、場合によっては肝硬変や肝がんの合併がみられることもあります。

また、治療についても近年の進歩は目覚ましく、高いウイルス排除が期待されるようになりました。ウイルスが排除された場合、肝がん合併率が明らかに低下することから、治療方法の選択も重要となっております。

正確な病状の把握と治療方針の決定には、肝疾患に関する専門的な医療機関が重要な役割を担う必要があります。一方、患者様が安定した病態を示す場合や治療方針に大きな変化がない場合は、かかりつけ医による診療を中心に行うことが求められております。

C型慢性肝炎のインターフェロン治療について、専門医療機関とかかりつけ医との連携を図りながら治療を進めていきます。

専門機関名		
医師名		
連携機関名		
医師名		
公費助成	有（平成 年 月～平成 年 月）	無

患者様名		
生年月日		

ウイルス型	1a ・ 1b	2a ・ 2b
ウイルス量	(LogIU/mL)	
肝生検結果	A (0・1・2・3)	F (0・1・2・3・4)

【治療計画】

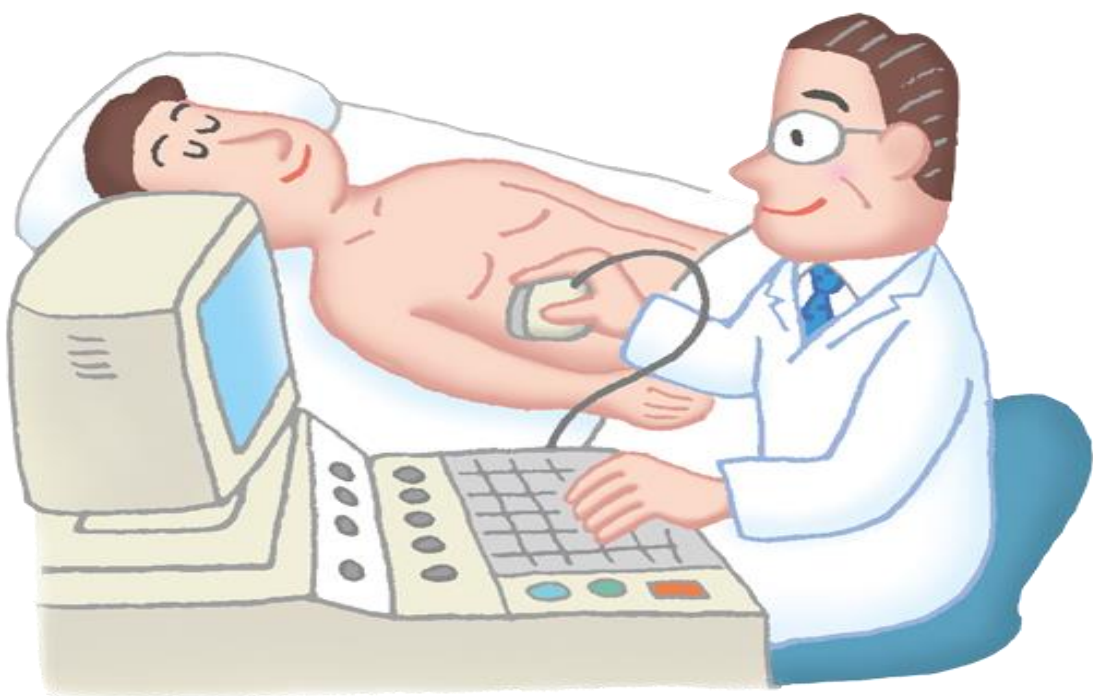
厚生労働省の研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドラインが示されています。通常は、ガイドラインに沿って治療を行います。

ペグインターフェロン名	ペガシス ・ ペグイントロン	
リバビリン投与量	コペガス mg/日	レベトール mg/日
シメプレビル投与量	ソブリアード 100mg/日	
初回/再治療	初回	再治療
治療予定期間	24週 ・ 48週	
<備考>		

医師署名 _____

インターフェロン治療導入前検査

心電図	異常あり・異常なし
胸部X線	異常あり・異常なし
腹部超音波	異常あり・異常なし
眼科	異常あり・異常なし
抑うつ	有・無
KL-6	(U/mL)
Free T3	(pg/mL)
T4	(μ g/dL)
TSH	(μ IU/mL)



C型慢性肝炎

1) C型慢性肝炎の治療目標と治療方法

肝炎の進行を抑えて肝臓が発症する危険性を少しでも減らすために、次の2つがC型慢性肝炎の治療の目標となります。

- ①ウイルス排除：C型肝炎の原因であるC型肝炎ウイルスを完全に排除して、C型肝炎を根本的に治すこと
- ②肝発癌抑制：ウイルスの排除が難しい患者さんに対しては、肝臓の炎症と線維化を抑え、肝発癌を抑制すること

①、②の治療目標に応じて、治療方法が決められます。

①ウイルス排除	②肝発癌抑制
<ul style="list-style-type: none"> ・ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル ・ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル ・ペグインターフェロン+リバビリン ・ペグインターフェロン ・インターフェロン+リバビリン ・インターフェロン 	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグインターフェロン ・インターフェロン ・グリチルリチン製剤 ・ウルソデオキシコール酸 ・瀉血 ・食事療法

2) (参考) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

厚生労働省の研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドラインが示されています。通常は、ガイドラインに沿って治療法を判断します。

厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドライン (平成26年) より

<初回治療>

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグイントロン+レベトール+ソブリアード ・ペガシス+コペガス+ソブリアード 	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグイントロン+レベトール ・フェロン+レベトール
低ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	<ul style="list-style-type: none"> ・スミフェロン ・イントロンA ・フェロン ・ペガシス 	<ul style="list-style-type: none"> ・ペガシス

Genotype1・高ウイルス量症例には、ペグ型インターフェロン+リバビリン+テラプレビル併用も使用可能（ただし、安全性・有効性を考慮し、テラプレビルの投与量は原則 1500mg(3-0-3)とし、体重・年齢により加減する）。

Genotype1, 2 (高ウイルス量)・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、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては、フェロン+リバビリン併用療法を考慮する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療まで待つ事も選択肢のひとつとなる。

Genotype2・低ウイルス量症例の IFN 単独治療において、2 週間以内に HCV RNA が陰性化する症例では、8~16 週に短縮する事も可能である。

<再治療>

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	・ペグイントロン+レベトール +ソブリアード ・ペガシス+コペガス	・ペグイントロン+レベトール ・ペガシス+コペガス ・フェロン+レベトール
低ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	+ソブリアード	

Genotype1 前治療無効例では、安全性の面からシメプレビル 3 剤併用療法を第一選択とするが、テラプレビル 3 剤併用療法の安全性が高いと考えられる症例では、選択する事も可能である。その場合、テラプレビルの投与量は 1500mg を基本とし適宜増減する。

認容性の観点から、うつ症状・うつ病などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現リスクの高い症例に対しては、フェロン+リバビリン併用療法を選択する。

IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療を待つ事も選択肢のひとつとなる。

<C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準>

PEG-IFN α +リバビリン+プロテアーゼインヒビター3 剤併用療法(シメプレビル、テラプレビル)の場合

治療開始 12 週後に HCV-RNA が陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中に HCV-RNA が breakthrough (2 回連続して HCV-RNA の最低値から 2LogIU/ml を超えて増加) した場合は治療を中止する。

3) インターフェロンの副作用について

IFN では発熱、関節痛、筋肉痛、頭痛などいわゆる感冒様症状が必発です。また血小板数や、白血球数の減少も必発です。その他にも様々な副作用の報告があり、いかにそれら副作用をマネジメントし、治療を継続するかで、治療効果に大きな差があります。主な副作用を下記にお示しいたします。

IFN の副作用と対策		
発現時期	症状	対応
副反応として必発の症状	感冒様症状：発熱、頭痛、筋肉痛	NSAIDs が有効
	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
不定	消化器疾患：嘔気、食欲不振、下痢	胃腸薬で対処
不定	皮膚症状：皮疹、痒み	外用剤及び抗アレルギー剤内服
2ヶ月以降	脱毛	
数週間以降	呼吸器疾患：間質性肺炎	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。KL-6の測定
数週間以降	精神症状：躁病、うつ病、不眠	中等度までの精神症状に対しては、精神科併診のうえ向精神薬を投与。重度の精神症状に対してはただちに投与を中止し、専門医に紹介。
IFNβでは早期	腎尿路系：蛋白尿、ネフローゼ	定期的な血液検査を実施。INFβでは高率
6週間以降	眼底出血	投与中は定期的な眼底検査を実施
2ヶ月以降	甲状腺疾患：甲状腺機能低下 または亢進	投与中は3ヶ月ごとに甲状腺機能検査を実施
数ヶ月以降	自己免疫性疾患：関節リウマチ、自己免疫性肝炎、SLE など	症状があれば検査
数ヶ月以降	糖尿病	血糖を定期的に測定し、早期に対処する。
不定	循環器系：不整脈、心筋炎	症状があれば検査

リバビリンの副作用とその対策		
発現時期	症状	対応
副反応として必発の症状	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。
投与終了後、6ヶ月は避妊	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ヶ月は避妊する。
	脳出血*	高血圧・糖尿病合併例には十分にコントロールした後、慎重に投与。
	*：リバビリン療法中の脳出血の発症率は0.6/1,000人年で、40歳以上の一般人口における発症率1.0/1,000人年と差がない	

インターフェロン治療で副作用が出現しやすい素因	
因子	出やすい副作用
高齢者	全身倦怠感、間質性肺炎（稀）
高血圧	眼底出血、脳卒中（稀）
甲状腺機能異常	甲状腺機能の悪化
糖尿病	眼底出血、糖尿病の悪化
自己抗体陽性	自己免疫疾患
不眠症	うつ病

4) インターフェロンの減量・中止基準

ペガシス+コペガス+ソブリアード併用

検査項目	両剤中止基準	減量基準	ペガシス	コペガス
好中球 (/ μ L)	500 未満	750 未満	180 μ → 90 μ	—
血小板 (/ μ L)	50000 未満 *ペガシスは 50000 以上に回復後 90 μ g で再開可 25000 未満 *両剤再開不可	—	—	—
Hb 濃度 (g/dL)	8.5g 未満 *心疾患ありの場合、 減量 4W 後も Hb が 12 未満	10 未満 *心疾患ありの場合、 Hb 値が投与前に比べ 2 以上低下した状態が 4 週間以上持続	—	600mg/日 → 400mg/日
				800mg/日 → 600mg/日
				1000mg/日 → 600mg/日

ペグイントロン+レベトール+ソブリアード併用

検査項目	両剤中止基準	減量基準	ペグイントロン	レベトール
白血球 (/ μ L)	1000 未満	1500 未満	0.75 μ g/kg	変更なし
好中球 (/ μ L)	500 未満	750 未満	0.75 μ g/kg	変更なし
血小板 (/ μ L)	50000 未満	80000 未満	0.75 μ g/kg	変更なし
Hb 濃度 (g/dL)	8.5g 未満 *心疾患ありの場合、 減量 4W 後も Hb が 12 未満	10 未満 *心疾患ありの場合、 Hb 値が投与前に比べ 2 以上低下した状態が 4 週間以上持続	変更なし	600mg/日 → 400mg/日
				800mg/日 → 600mg/日
				1000mg/日 → 600mg/日

5) 併用療法の検査ポイント

3剤併用療法の治療スケジュール



注) 前回の治療状況や、今回の治療におけるウイルスの消え方、服薬状況によっては、治療期間が48週に延期されることもあります。投与量は各製剤及び体重の違いで異なります。

検査予定 - 下記は最低必要な検査回数で、副作用等により回数が増えます。

ペガシス+コペガス+ソブリアード併用

投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行う。

ペグイントロン+レベトール+ソブリアード併用

投与開始後1週間は週1回以上、以後、投与開始8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行う。

治療日記(治療開始前、1～4 週目)

		治療開始前	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
	通院日					
	体重 (Kg)					
治療	PEG-IFN (μ g/week)					
	リバビリン (mg/day)					
	ソブリアード(100mg/day)					
	PEG-IFN 積算量					
	リバビリン積算量					
検査	ウイルスの量(LogIU/ml)					
	ウイルスの有無	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -
	白血球数 (/ μ l)					
	好中球数 (/ μ l)					
	Hb (g/dl)					
	血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)					
	AST (IU/L)					
	ALT (IU/L)					
	T-Bil (mg/dl)					
	Cr (mg/dl)					
	Glu (mg/dl)					
	TG (mg/dl)					
	KL-6(U/ml)					
	Free T3 (pg/ml)					
	T4 (μ g/dl)					
	TSH (μ IU/ml)					
	AFP (ng/ml)					
	腹部超音波					
	眼科					
	観察	自他覚的副作用(症状)				
バリエーション						

治療日記(5~8 週目)

		5 週目	6 週目	7 週目	8 週目
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)				
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)				
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量 (LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -
	白血球数 ($/\mu$ l)				
	好中球数 ($/\mu$ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					

治療日記(9~12週目)

		9週目	10週目	11週目	12週目
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)				
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)				
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量 (LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+・-	+・-	+・-	+・-
	白血球数 ($/\mu$ l)				
	好中球数 ($/\mu$ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					

治療日記(13～16 週目)

		13 週目	14 週目	15 週目	16 週目
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)				
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)	12 週まで	12 週まで	12 週まで	12 週まで
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量 (LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+・-	+・-	+・-	+・-
	白血球数 (/ μ l)				
	好中球数 (/ μ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					

治療日記(17~20 週目)

		17 週目	18 週目	19 週目	20 週目
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)				
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)	12 週まで	12 週まで	12 週まで	12 週まで
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量 (LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -
	白血球数 (/ μ l)				
	好中球数 (/ μ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					

治療日記(21~24 週目)

		21 週目	22 週目	23 週目	24 週目
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)				
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)	12 週まで	12 週まで	12 週まで	12 週まで
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量 (LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -
	白血球数 (/ μ l)				
	好中球数 (/ μ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					

治療日記(治療終了後)

		治療終了()週後	治療終了()週後	治療終了()週後	治療終了()週後
	通院日				
	体重 (Kg)				
治療	PEG-IFN (μ g/week)	/			
	リバビリン (mg/day)				
	ソブリアード(100mg/day)				
	PEG-IFN 積算量				
	リバビリン積算量				
検査	ウイルスの量(LogIU/ml)				
	ウイルスの有無	+ · -	+ · -	+ · -	+ · -
	白血球数 (/ μ l)				
	好中球数 (/ μ l)				
	Hb (g/dl)				
	血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)				
	AST (IU/L)				
	ALT (IU/L)				
	T-Bil (mg/dl)				
	Cr (mg/dl)				
	Glu (mg/dl)				
	TG (mg/dl)				
	KL-6(U/ml)				
	Free T3 (pg/ml)				
	T4 (μ g/dl)				
	TSH (μ IU/ml)				
	AFP (ng/ml)				
	腹部超音波				
	眼科				
	観察	自他覚的副作用(症状)			
バリエーション					