

## Telaprevir 投与時の皮膚障害への対応に関する参考資料

本参考資料は Telaprevir 投与時の皮膚障害を治療する際に、皮膚科専門医が予め知っておくべき医療知識をまとめたものである。

現時点において、C 型肝炎患者の薬疹治療に関する RCT（ランダム化比較試験）の文献がないこと、および Telaprevir が新薬であることから、本参考資料は EBM の見地からはエキスパートオピニオンのレベルにとどまる。実際の治療に当たっては医師の裁量権が大きくなるので、個々の症例において皮膚科専門医は肝臓専門医と密に連携して最善と判断した治療を選択し実施すべきである。

### 1. はじめに

Telaprevir は、C 型肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬として新規に開発された薬剤である。C 型肝炎ウイルス (HCV) 遺伝子の非構造蛋白である 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作用を有し、ペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン (RBV) を併せた 3 剤併用療法により、従来からの 2 剤併用療法を上回る治療効果が期待されている<sup>1)</sup>。

一方、Telaprevir を含む 3 剤併用療法において、副作用としての皮膚障害を高率に生じることが報告されている。欧米における 3 剤併用療法の第 II 相試験

である PROVE1、PROVE2 および PROVE3 study において、何らかの皮膚障害 (any rash) はそれぞれ 59%、47%、51%に見られ、うち重症と見做される障害は 4~7% を占めた<sup>2)3)4)</sup>。重症例では Telaprevir 中止や副腎皮質ステロイド剤の全身投与を要している。

また、本邦第Ⅲ相臨床試験においても、皮膚障害は発疹 38.6%、薬疹 26.6%と高率に出現し、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や薬剤性過敏症症候群 (DIHS) といった重症薬疹の報告もある (田辺三菱製薬社内資料より)。

Telaprevir 投与時の皮膚障害の対応には、使用医師と皮膚科医の緊密な連携が求められる。

## 2. Telaprevir による皮膚障害の重症度分類 (表 1)

Telaprevir による皮膚障害は、軽症で薬剤継続可能なレベルから、粘膜疹や発熱、リンパ節腫脹等の全身症状を伴う重篤なレベルまで幅広い。皮膚障害の出現時期は、国内第Ⅲ相臨床試験において投与開始 4 週間までに累積発現率が 80.0%と、投与後比較的早期に皮膚障害が見られている (田辺三菱製薬社内資料より)。

副作用の初期対応には、必ずしも皮膚病変の対応に習熟していない医師が携わることが予想されるため、複数科の医師が情報を共有できる評価基準が望ましい。ここでは、皮膚障害の重症度を表 1 のように分類する。重症度に応じた

対応を下記に詳述する。なお、上記の Grade 分類は固定的なものではなく相互に移行しうる点に注意し、たとえ軽症と判断された場合であっても慎重な経過観察を要し、進行が見られた場合にはすみやかな対応が必要となる。

### 3. 皮膚障害の対応（表 2）

#### 3-1. Grade1, 2 (軽症ないし中等症) の対応

Grade1, 2 には、発疹型として紅斑丘疹型、ないし粘膜障害を伴わない軽症の多形紅斑型が含まれる。本邦臨床試験および PROVE1-3 study において、皮膚障害の多くは Grade1, 2 レベルであったが、皮疹の記載が乏しく、詳細な検討は困難である<sup>2)3)4)</sup>。Telaprevir を継続しつつ、経過観察のみで自然軽快する場合や、副腎皮質ステロイド薬外用などの対症的治療のみで軽快する例が多い。抗 HIV 治療におけるプロテアーゼ阻害薬使用の際にも高率に皮膚障害が見られるが、発熱や粘膜疹がなければ継続することが多い<sup>5)6)</sup>。プロテアーゼ阻害薬による皮膚障害の一部は、アレルギー性機序によらない可能性が示唆されるが、詳細は検討されておらず今後の課題といえる。

Telaprevir の抗ウイルス活性は強いが、高率に変異ウイルスが出現し、早期に薬剤耐性変異を生じうる<sup>7)8)</sup>ため、単独使用は承認されていない。そのため、全身症状を伴わず悪化傾向が急速でなければ、原則として 3 剤併用を継続し、症状に応じて抗ヒスタミン薬内服や副腎皮質ステロイド薬 (strongest ないし

very strong クラス)外用で対処する。皮膚障害は数日の経過で進行・拡大する可能性があり、また早期には粘膜障害が明らかでない場合もあるため、皮疹出現時には慎重な経過観察が必要である。通常、3剤併用療法は外来で行われ、PEG-IFN 注射のために週1回の通院を行うことが想定されるが、皮疹が見られた際には、通院間隔をすくなくとも数日毎とし、Grade3への進展が疑われる際にはすみやかに皮膚科医に紹介することが推奨される。

### 3-2. Grade3(重症)の対応

#### ① 治療総論

Grade3には重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis; TEN) と薬剤性過敏症症候群 (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome; DIHS) が含まれる。特に発熱やリンパ節腫脹等の全身症状が顕著である場合、粘膜疹を伴った場合には、速やかに Talaprevir を中止し、SJS/TEN や DIHS 等の重症薬疹が疑われる場合には直ちにすべての薬剤を中止する必要がある。また、稀であるが IFN+RBV 併用療法中に重症薬疹を来した例もある<sup>9)</sup>ため、Talaprevir のみ中止後も増悪が続く場合には PEG-IFN、RBV の中止も考慮する。

## ② SJS/TEN、DIHS 等に対する治療法

### (1) 副腎皮質ステロイド薬

重症薬疹治療の基本は副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド薬）の全身投与である。しかしながら、C型肝炎罹患者に対するステロイド薬使用に関しては、現在までコンセンサスは得られていない。近年、基礎研究の進展により、ステロイド薬は肝細胞表面の occludin とスカベンジャー受容体 (SR-B1) 発現を亢進し、HCV の細胞内侵入 (cell entry) を促進することが明らかとなった<sup>10)11)</sup>。臨床的検討として、Fong らは C 型肝炎罹患者に対する 7 週間のステロイド薬投与により、ALT 値の低下と血中 HCV RNA 量の増加が見られたことを報告している<sup>12)</sup>。肝移植後の C 型肝炎再燃と肝機能増悪・線維化に対しては、高用量ステロイド薬が増悪因子であるとする見解<sup>13)</sup>が支配的であるが、少量長期使用・緩徐減量例で重症再発が抑制されるとの報告<sup>14)</sup>もある。Brok らによるメタ解析では、ステロイド薬は C 型慢性肝炎に対し、有効とも有害とも結論されなかった<sup>15)</sup>。また、C 型肝炎罹患者では比較的高頻度にリウマチ性疾患、末梢神経疾患、糸球体腎炎、サルコイドーシス等の自己免疫性疾患を合併することが知られている<sup>16)17)</sup>が、その治療に際してステロイド薬が用いられる例も多い<sup>18)</sup>。

以上をまとめると、過去の報告や自己免疫性疾患を合併した C 型肝炎患者での使用経験などからは、C 型肝炎患者に対するステロイド薬投与は B 型肝炎の場合と異なり、肝臓専門医の立場からは比較的安全性が高く容認し得ると考え

られる。(B型肝炎では、ステロイド薬投与により、ウイルス再活性化による肝炎の重症化例・死亡例が報告されているため、ステロイド薬投与前にはHBsAg、HBsAb、HBcAbを測定し、いずれかが陽性だった場合は肝臓専門医にコンサルトすべきである。)

しかし、稀にステロイド薬使用中のC型肝炎増悪の報告もあり<sup>19)</sup>、ステロイド薬の全身投与を行う場合には、血清肝酵素値及びHCV RNA量を定期的に測定し、肝臓専門医と連携しながら慎重に治療しなければならない。

## (2) 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)

IVIgは、本邦において、特発性血小板減少性紫斑病、血管炎症候群(川崎病、Churg-Strauss症候群)、脱髄性疾患(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群)、天疱瘡、皮膚筋炎等の自己免疫性疾患に保険適応がある。作用機序として、自己抗体の抗イディオタイプ抗体による中和作用、自己抗体産生抑制作用、Fcレセプター阻害作用のほか、SJS/TENにおいてFas-FasL結合の阻害作用が示唆されている<sup>20)</sup>。ステロイド薬のように免疫低下を来すことがなく、SJS/TENに対する優れた治療効果が報告されている<sup>21)22)</sup>ほか、DIHSに対する奏効例も少数であるが報告され<sup>23)</sup>、ステロイド薬使用が困難な症例、ステロイド薬で病勢が抑えられない症例で試みられるべき治療法であるが、現時点で重症薬疹に対する保険適応はない。

重篤な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血小板減少、肺水腫が報告されているが、発症頻度は低い。また血液製剤であり、ウイルス等の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。

極めて稀な副作用として、クリオグロブリン血症患者に IVIG を行い、血管炎を誘発したとの報告がある<sup>24)25)</sup>。C型肝炎では混合型クリオグロブリン血症を伴うことがあるため、注意を要する。

### ③ SJS/TEN への対応

SJS は、発熱を伴って皮膚粘膜移行部(口唇、眼結膜、外陰部)にびらん、水疱等の重症粘膜病変を生じるとともに、多くの場合皮膚に紅斑、水疱、表皮剥離等の表皮壊死性障害を伴う病態である。近年、SJS と TEN は同スペクトラムに属する疾患であると考えられ、水疱、びらんなど表皮壊死の範囲により、体表面積の 10%未満の障害を呈するものを SJS、体表面積の 10%以上の障害を呈するものを TEN と呼称している。早期(発症後 1 週間前後まで)のステロイド薬全身投与が第一選択であり、症状により中用量(プレドニゾン換算で 0.5mg/kg/day 程度)または高用量(同 1~2mg/kg/day)で開始する。重症例や急速に進行する例ではステロイドパルス療法も考慮する。その場合、メチルプレドニゾン 500mg~1000mg/day を 3 日間投与する。また、眼結膜病変が疑われ

る症例では、必要に応じ眼科とも連携をとることが望ましい。ただし、ステロイドパルス療法がウイルス量にどのような影響を与えるかの検討は十分なされていない。したがって、(1)で述べたと同様に、ステロイドパルス療法を行う場合にも血清肝酵素値及びHCV RNA量を定期的に測定し、肝臓専門医と連携しながら慎重に治療しなければならない。

ステロイド薬投与で効果が十分でない場合、IVIg(5~20g/day、3-5日間投与)や血漿交換療法が選択される<sup>28)</sup>。なお、治療指針に記載はないが、SJS/TENに対するシクロスポリン療法の有効性も比較的多く報告されている<sup>26)27)</sup>。標準的投与方法としては、3~5mg/kg/dayを8~12日間投与し、以後漸減中止する方法が提唱されている<sup>29)</sup>。ただし、TelaprevirはCYP3A4活性を阻害してシクロスポリンの血中濃度を上昇させるので、Telaprevir中止後7日間はシクロスポリンを投与すべきではない。

#### ④ DIHS への対応

高熱と臓器障害(肝機能障害、リンパ節腫脹等)を伴い、原因薬剤中止後も遷延拡大する重症薬疹であり、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)の再活性化を伴うことが特徴である。欧米では検査値上の好酸球増多に着目し、Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; DRESSと称される場合もあるが、本質的には同一疾患と考えられる。フランスにおいて、Telaprevirによる



DIHS (DRESS) の発症例が 1 例報告されている<sup>30)</sup>。

治療は、一般に中用量のステロイド薬(プレドニゾン換算で 0.5mg/kg/day)が選択されるが、時に高用量ステロイド薬ないしステロイドパルス療法を要する例もある。また、ステロイド薬の急激な減量によりサイトメガロウイルスをはじめとするヘルペスウイルスの再活性化を来す危険性があり、慎重な減量が必要である<sup>31)</sup>。

症例は少ないが、DIHS に対する IVIG 奏効例が報告され、その有効性が期待される<sup>23)</sup>。シクロスポリン使用に関しては、奏効例の報告もある<sup>32)33)</sup>が、ヘルペスウイルス感染に対するシクロスポリンの影響は明らかでないため、使用に際しては慎重な対応が必要である。

#### ⑤ 上述以外で Grade3 に該当する皮膚障害への対応

上述以外で Grade3 に該当する皮膚障害が認められた場合には、抗ヒスタミン薬内服や副腎皮質ステロイド薬(strongest ないし very strong クラス)外用と、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の全身投与を検討する。なお、ステロイドの全身投与に際しては既述の②(1)を参照されたい。

## 文献

- 1) Lawitz E et al: Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 49: 163–169, 2008
- 2) McHutchison JG et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360(18): 1827–1838, 2009
- 3) Hezode C et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360(18): 1839–1850, 2009
- 4) McHutchison JG et al: Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 362(14): 1292–1303, 2010
- 5) Gajewski LK et al: Characterization of rash with indinavir in a national patient cohort. *Ann Pharmacother* 33(1): 17–21, 1999
- 6) 平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 抗 HIV 治療ガイドライン: p70, 2011
- 7) Sarrazin C et al: Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 132: 1767–1777, 2007
- 8) Rong L et al: Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus. *Sci Transl Med* 2(30):30ra32, 2010

- 9) 稲福和宏ほか: インターフェロン $\alpha$ -2b(イントロン A)とリバビリン(レベトール)の併用療法中に生じた中毒性表皮壊死症の1例. 西日本皮膚科 66巻4号: 421, 2004
- 10) Gieseck S et al: Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. Gastroenterology 138: 1875–1884, 2010
- 11) Fafi-Kremer S et al: Hepatitis C virus entry and glucocorticosteroids. J Hepatol 53: 1148–1150, 2010
- 12) Fong TL et al: Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. Gastroenterology 107(1): 196–199, 1994
- 13) Gane EJ et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 334: 815–820, 1996
- 14) Samonakis DN et al: Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 11: 386–395, 2005
- 15) Brok J et al: Glucocorticosteroids for viral hepatitis C. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2) :CD002904
- 16) Ramos-Casals M et al: Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of

clinical and immunological expression in 180 cases. J Intern Med 257: 549–557, 2005

17) Ramos-Casals M et al: Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (the HISPAMEC Registry). J Rheumatol 36: 1442–1448, 2009

18) Wilson LE et al: Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. Semin Arthritis Rheum 32(3):163–73, 2002

19) 宮前洋平ほか: C型慢性肝炎に合併した膜性増殖性糸球体腎炎にステロイド治療を行い肝不全を呈した1例. 日本内科学会関東地方会 533回 p20, 2006

20) Viard I et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 282: 490–493, 1998

21) Mittmann N et al: Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Am J Clin Dermatol 7(6): 359–68, 2006

22) Trent J: Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. Semin Cutan Med Surg 25(2): 91–3, 2006

23) Kano Y et al: Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Toxicology 209: 165–167, 2005

- 24) Odum J et al: Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dialysis Transplant* 16: 403-406, 2001
- 25) Tebra M et al: Severe cutaneous vasculitis following intravenous infusion of gammaglobulin in a patient with type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 20(2): 225-227, 2002
- 26) Valeyrie-Allanore L et al: Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *British J Dermatol* 163: 847-853, 2010
- 27) Worswick S et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatologic Therapy* 24: 207-218, 2011
- 28) 相原道子: SJS/TEN の治療ガイドライン. *日皮会誌* 119 巻 11 号: 2157-2163, 2009
- 29) 池澤善郎: DIHS や SJS/TEN のような重症薬疹の治療と問題点. *医学のあゆみ* 205 巻 13 号: 965-971, 2003
- 30) Montaudie H et al: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 221: 303-305, 2010
- 31) 厚生労働省発行 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 p12, 2007

32) Zuliani E et al: Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. Clin Nephrol 64(2): 155-158, 2005

33) Harman KE et al: Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. Clin Dermatol 28: 364-365, 2003

表1

重症度	Grade 1 (軽症)	Grade 2 (中等症)	Grade 3 (重症)
罹患面積	体表面積の50%以下		体表面積の50%を超える全身性発疹
	限局性	多発性又はびまん性	
そう痒感	そう痒感は重症度分類の判定には入れない		
全身症状	—	軽微な全身症状	発疹の出現や増悪に関連した新規の著明な全身症状 (発熱やリンパ節腫脹など)
粘膜病変	—	潰瘍・びらんを伴わない病変	粘膜の潰瘍・びらん・血痂
眼病変	—	—	発疹の出現や増悪に関連した眼病変(結膜充血、眼脂など)
表皮剥離	—	—	表皮剥離(表皮壊死や表皮と真皮の分離を認めるもの)
標的病変*	—	—	標的病変
水疱	—	—	小水疱, 水疱
その他の特徴	—	—	浸潤を伴う紫斑

皮膚粘膜眼症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)、重症型の多形紅斑(EM)及びその他生命を脅かすと考えられる皮膚症状が発現した場合又はそれらの発現が疑われた場合はグレード3と判定する。

表2

	基本方針	薬剤の中止/継続	観察の間隔	通院/入院	治療
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・経過観察</li> <li>・拡大進行あれば皮膚科受診</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・継続</li> </ul>	数日毎	外来通院	必要に応じて <ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質ステロイド外用薬塗布               <ul style="list-style-type: none"> <li>・strongestクラス: デルモベート軟膏 他</li> <li>・very strongクラス: マイザー軟膏、アンテベート軟膏 他</li> </ul> </li> <li>・抗ヒスタミン薬内服</li> </ul>
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚科受診のうえ経過観察</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・継続</li> <li>・拡大進行あれば中止を検討</li> </ul>	1～数日毎	外来通院	同上
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚科受診</li> <li>・眼病変あれば眼科受診</li> <li>・入院治療を検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Telaprevir原則中止、PEG-IFN及びRBVは中止を検討</li> <li>・Telaprevir中止後も皮膚症状が悪化する場合はPEG-IFN及びRBVを中止</li> </ul>	連日	入院	同上に加え、以下参照 <ul style="list-style-type: none"> <li>・紅皮症、多形滲出性紅斑(粘膜疹を伴わない): ステロイド外用薬 必要に応じてステロイド薬全身投与 (プレドニゾン換算で0.5～1mg/kg/day内服)</li> <li>・SJS/TEN: ステロイド薬全身投与 (プレドニゾン換算で0.5～2mg/kg/day内服) ステロイドパルス療法 免疫グロブリン大量静注療法</li> <li>・DIHS: ステロイド薬全身投与 (プレドニゾン換算で0.5mg/kg/day以上を内服) ステロイドパルス療法 (詳細は本文を参照)</li> </ul>