

【総 説】

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

安 部 宏 相 澤 良 夫

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター消化器・肝臓内科

ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C INFECTION

Hiroshi ABE and Yoshio AIZAWA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University Katsushika Medical Center*

Approximately 200 million people worldwide have chronic infections with hepatitis C virus (HCV). Globally, infection with HCV is the most common cause of chronic liver disease and is a leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Patients in Japan who are infected with HCV are older than patients in the United States or Europe. Chronic HCV infection has usually been treated with pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin combination therapy. In patients with HCV genotype 1b, this treatment provides rates of sustained virological response (SVR, undetectable serum levels of HCV RNA at least 24 weeks after completion of therapy) of 40% to 50%. Recently, telaprevir, a direct-acting antiviral agent (DAA) and a first-generation inhibitor of the nonstructural 3/4A HCV protease, has shown significantly higher rates of SVR than standard care with Peg-IFN and ribavirin in patients with HCV genotype 1 disease when given for 12 weeks in combination with Peg-IFN plus ribavirin given for 24 weeks. However, a significant percentage of patients discontinue treatment because of adverse events. Recently, a second-generation protease inhibitor (simeprevir) with fewer side effects has been approved. Furthermore, interferon-free combination therapies with DAAs have been shown to achieve high rates of SVR in patients for whom interferon-based therapies have been ineffective, and clinical studies are now in progress. In the near future, combination therapy with all-oral DAAs will become the mainstay of treatment for patients infected with HCV genotype 1b in Japan. In patients with HCV genotype 2, interferon-free regimens will be applied in the near future because they will be more effective yet have fewer adverse effects..

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2014;129:71-82)

Key words: hepatitis C virus, interferon, ribavirin, direct-acting antiviral agent

I. はじめに

1989年に発見されたC型肝炎ウイルス (HCV) はフラビウイルス科に属し、ゲノムは1本鎖のプラス鎖RNAである。わが国にはHCVキャリアが190～230万人存在し、住民健診、職場健診などには肝炎検診は含まれないことが多いため、いまだ80万人がキャリアであることを認識していないと推定されている¹⁾。C型慢性肝炎は、本邦において肝硬変、肝細胞癌の主要な原因疾患であり、

肝病態進展の阻止にウイルス排除は不可欠である。HCVに対する抗ウイルス療法のウイルス排除率は、1992年にインターフェロン (IFN) α および β 単独療法が保険収載され、その後2001年のリバビリン (RBV) 併用療法、2004年のPEG化インターフェロン α (Peg-IFN α) 製剤の導入により向上してきた。しかし、難治とされるHCVのGenotypeが1b型かつ高ウイルス量 (5.0 LogIU/ml以上) の群においては、RBV併用Peg-IFN治療によりウイルス排除率は約50%まで向上

したものの未だ十分ではなく、20～30%は治療中にもかかわらず血中からのウイルス消失が得られず、また治療早期の血中ウイルスの減少が緩徐な例に72週間の長期治療を行っても、ウイルス学的治癒を意味する治療終了24週以降のHCV RNA持続陰性化（Sustained Virological Response；SVR）達成率は60%程度に留まっていた。2011年11月26日に、今までの抗HCV治療薬とはまったく異なるタイプの薬物であるHCV選択的抗ウイルス剤（direct acting anti-virals：DAAs）の1つで、HCVのNS3/4Aプロテアーゼを阻害する経口薬Telaprevirが保険認可され、より高い治療効果がより短期間で得られるようになった。そこで、本稿ではGenotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するTelaprevir + Peg-IFN + RBV 3剤併用療法を中心に、今後のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の展望についても概説する。

II. HCVの構造と遺伝子型（Genotype）

1. HCVゲノム構造

HCVはプラス鎖のRNAウイルスであり、約9,600塩基の1本鎖RNAをそのゲノムとしている。ゲノムの大部分は、1つの読み取り枠（open reading frame：ORF）で占められ、約3,000アミノ酸からなる1つのポリ蛋白をコードしている。5'非翻訳領域（UTR）に存在するinternal ribosome entry site（IRES）依存的に翻訳が行われ、翻訳された前駆体タンパク質から、小胞体に存在する宿

主のシグナルペプチダーゼとシグナルペプチドペプチダーゼ、ウイルス自身がコードする2種類のプロテアーゼによりプロセッシングをうけ、ウイルスタンパクが産生される。ORFのN末端側からウイルス粒子を構成するCore（C）、Envelope 1, 2（E1, E2）、イオンチャンネルを形成する分子であるp7、6種類の非構造（nonstructural：NS）タンパク質群（NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B）が配置されている（Fig. 1）²⁾。NSタンパクはゲノムの複製などに関与していると考えられている。

2. HCV genotype

HCV genotypeは塩基配列の相同性により分類される。一般的に用いられるSimmondsの分類³⁾では、まず約60%の相同性を認める6種類のgenotype 1-6に大きく分けられ、さらに約80%の相同性を認める40種類を超えるsubtypeに細分される。本邦では1bが約70%と最も多く2aが約20%、2bが約10%で、その他の型はまれである。一方、アメリカ合衆国や西欧諸国では1a、1bが最も多く、2や3がそれに続き、エジプトでは4、南アフリカでは5、東南アジアでは6の頻度が高いなど、HCV遺伝子型は世界の地域ごとに分布が大きく異なっている。Peg-IFN + RBV治療のSVR率はgenotype1の症例では48週治療で42～52%⁴⁾⁻⁶⁾、genotype2/3症例では24週治療で81～84%⁵⁾⁷⁾とされ、HCV genotypeの違いは、抗ウイルス療法の治療効果に大きく影響することが知られている。

III. インターフェロン治療効果に影響するHCV genotype 1bのウイルス側因子

1. Interferon sensitivity determining region (ISDR)

インターフェロン治療抵抗性であるHCV genotype 1bのNS5A領域の40アミノ酸（aa2209-2248）が、インターフェロン単独療法の治療効果と密接に関連することがEnomotoらにより明らかにされ⁸⁾⁹⁾、Interferon sensitivity determining region（ISDR）と命名された。Genotype 1bのHCVの日本における基準株であるHCV-Jと比較し、HCVをISDRに変異のない野生型（wild type）、1-3個の変異を有する中間型（intermediate type）、4個以上の変異を有する変異型（mutant type）に分類

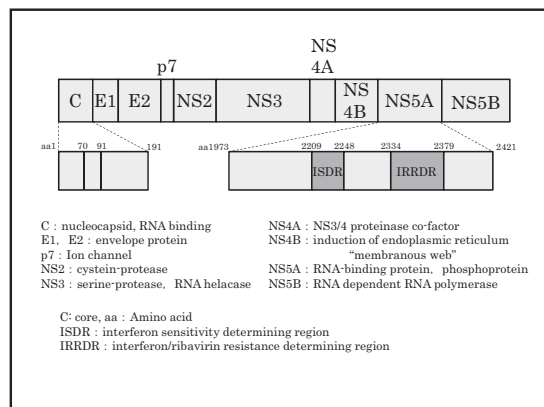


Fig. 1. Genotype 1b HCV genome structure

した場合、変異数の増加とともにインターフェロン感受性が増し、インターフェロン単独療法におけるSVR率も野生型、中間型、変異型でそれぞれ17%、24%、74%と上昇することが報告されている¹⁰⁾。

2. Coreアミノ酸置換

Akutaらは、Peg-IFN + RBV治療症例において、治療中にHCV RNAが陰性化しない症例 (Non Virological response ; NVR) では、Coreアミノ酸のaa70においてarginine (70R)からglutamine(70Q)あるいはhistidine (70H) に置換され、aa91においてleucine (91L) からmethionine (91M) に置換されている例が多いことを明らかにした^{11) 12)}。HCVコア蛋白は、脂肪酸β酸化にかかわるPPARα発現の抑制、さらにその結果増加する中性脂肪の細胞外へのくみ出しをvery low-density lipoprotein (VLDL) の分泌低下とともに抑制し、肝細胞の脂肪化に、また、細胞内のインスリン受容体蛋白であるInsulin receptor substrate (IRS) 1や2の発現を低下させ、インスリン抵抗性の惹起に関与している。さらに、signal transduction and activator of transcription (STAT) に結合してその活性化を抑制し、IFNのシグナル伝達経路を阻害することも知られ、これらがPeg-IFN + RBV治療反応性に関与する可能性が推定されている。

3. Interferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR)

NS5A領域のISDR下流の46アミノ酸 (aa2334-2379) が、Peg-IFN + RBV治療効果に影響していることが報告され、Interferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR) と命名された。とくに、IRRDR変異数が6個以上の例では早期にウイルスが検出感度以下となり、SVRが達成される可能性が高い一方、無効と予測される症例におけるIRRDR変異数は5個以下と少ないことが報告されている¹³⁾。

IV. HCV genotype 1bのC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果に影響する宿主側因子

2009年、Genome-Wide Association Study (GWAS) によりC型慢性肝炎に対するPeg-IFN + RBV療

法の有効性に関与するInterleukin 28B (IL28B) の遺伝子多型 (Single nucleotide polymorphisms ; SNPs) が、日本¹⁴⁾、アメリカ¹⁵⁾、オーストラリア¹⁶⁾ から同時に報告された。また、2010年にはGWASによりRBVの副作用で、RBVの減量や中止に関連し治療効果に影響を及ぼす溶血性貧血の発症に関与するInosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子のSNPsが報告された。

1. Interleukin 28B (IL28B) 遺伝子多型

IL28BはIFNλ3とも呼ばれ、類似の構造を持つIL28A (IFNλ2)、IL29 (IFNλ1) とともに2003年に発見され^{17) 18)}、HCVのほか多種類のウイルス複製を抑制することが報告された¹⁹⁾。IFNはウイルスに対する免疫反応により産生され、IFNλはIFNαとは異なる受容体複合体と結合するが、どちらも同じようにJAK-STAT系のパスウェイを活性化する。これまでの報告から、IFNαがIFNλの発現を誘導し、シグナル伝達系を介してインターフェロン誘導遺伝子 (Interferon Stimulated Genes ; ISGs) の発現を調節し、HCVの複製を抑制すると考えられている²⁰⁾。本邦ではTanakaらの発見したIL28B SNPsの1つであるrs8099917が多く施設で検討され、メジャーアレルTTの群に比し、マイナーアレルTGまたはGGの群でHCV genotype 1に対するPeg-IFN + RBV療法のSVR率が有意に低いことが確認されている。

2. Inosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子多型

Peg-IFN + RBV療法による重要な副作用の1つにRBVによる溶血性貧血があり、約20%が貧血によるRBVの減量や中止を余儀なくされると報告されている²¹⁾。ITPA SNPsに関してはメジャーアレルCC群に比べ、マイナーアレルCAまたはAAの群で貧血を起こしにくい。Inosine triphosphataseの欠損または作用低下により赤血球内にinosine triphosphateが蓄積し、RBVと競合することにより溶血性貧血を阻害している可能性が作用機序として想定されている²²⁾。マイナーアレル群ではRBVによる溶血性貧血が出現しにくく、RBVの減量や中止の頻度が低いため、メジャーアレル群に比し良好なSVR率が達成できると考えられている。RBVは、とくに治療開始初期の減量の程度が治療効果に強く影響するとされている²³⁾。

3. 年齢および性別

Peg-IFN + RBV療法においては、高齢者で副作用出現率や中止率が高く、治療困難な例も多い²⁴⁾。また、とくに高齢女性での治療効果が低いことが問題である²⁵⁾が、原因は今のところ明らかにされていない。

V. DAAsを用いたHCV genotype 1bのC型慢性肝炎の治療

難治例とされるHCV genotype 1b高ウイルス量例におけるSVR率は、IFN単独24週間投与時代では5%前後で、IFN + RBV併用24週間投与で約20%、Peg-IFN + RBV併用48週投与で約50%に向上した。しかし、裏を返せば約50%はSVRが達成できず、早期治療効果が不十分な例に対する72週間までの治療期間延長でもSVR率は60%台に留まり、治療期間も長期にわたることから新たな治療法の出現が待たれていた。近年、新たなC型慢性肝炎治療薬としてウイルスに直接作用するDAAsの開発が急速に進められている。

1. DAAsの開発

近年、HCV増殖培養系の進歩に伴い、感染ライフサイクルの基礎知見に基づいたDAAsが開発され、臨床試験が行われている。最も開発が進んでいるのがHCVの非構造蛋白NS3セリンプロテアーゼを標的としたプロテアーゼ阻害薬である。NS3プロテアーゼは、自身よりC末端側に存在するHCV非構造蛋白の境界を切断するが、その活性を阻害することによりウイルス増殖に必要なすべての蛋白の産生が抑制される。分岐のない直鎖状の分子構造をとる第1世代プロテアーゼ阻害薬と呼ばれるTelaprevirやBoceprevirが一般臨床で使用されるようになった。本邦では2011年11月にTelaprevirが保険認可され、Peg-IFN + RBV併用療法と組み合わせた3剤併用療法により短期間の治療で高い治療効果が得られるようになったが、Telaprevirは重篤な副作用も高頻度で投与に際しては細心の注意を要する^{26)–30)}。さらに、分子内に環状構造または分岐構造をもつ第2世代プロテアーゼ阻害薬とよばれるSimeprevirが2013年12月より使用可能となった。Simeprevirは血中薬物動態が向上しており1日1回の経口投与で効果を発現し、

Telaprevirで出現する貧血、皮疹などをはじめとした副作用も少ないとされている^{31) 32)}。その他、NS5A阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などの開発も進行中である。

2. 第1世代プロテアーゼ阻害薬Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法の臨床試験での治療成績 (Fig. 2)

Genotype 1のC型慢性肝疾患に対するTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法の臨床試験として、初回投与例（過去にPeg-IFN + RBV療法を受けたことがない症例、Treatment-Naive）を対象に米国でProve-126）、欧州でProve-227）が実施された。さらに、前治療無効例（Peg-IFN + RBV療法中に一度もHCV RNAが感度以下にならなかった症例、non-virological responders, non-virological responders : NVR）、前治療再燃例（治療中に一旦陰性化したHCV RNAが治療終了後に再出現した症例、Relapser）を対象としたProve-3も行われた²⁸⁾。本邦でもGenotype 1bかつ高ウイルス量（5.0 LogIU/ml以上）の症例を対象として初回投与例での24週Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法（RBVとPeg-IFN α 2bを体重に応じた用量で24週間投与し、治療開始後の12週間はTelaprevirを1日量2,250 mg併用；T12PR24）と48週Peg-IFN + RBV療法（PR48）とを比較した無作為対象試験²⁹⁾、さらに前治療無効ないし再燃例における24週Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法の治療効果を検討したオープン試験³⁰⁾が行われた。わが国における臨床試験の成績は、初回投与例における

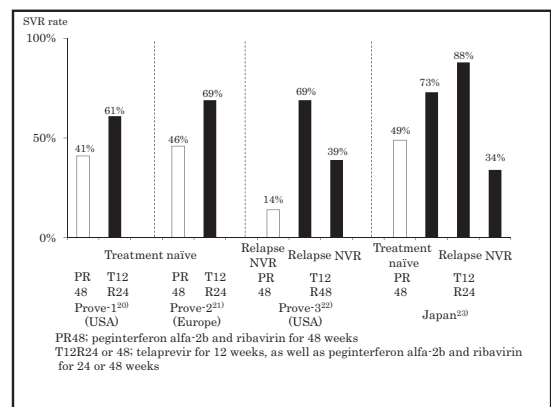


Fig. 2. Effect of telaprevir with peginterferon and ribavirin triple therapy for chronic hepatitis C with Genotype 1

SVR率は73%²⁹⁾、前治療再燃例では88%と高く、無効例でも34%の症例でSVRが達成され³⁰⁾、欧米に比し本邦での治療成績はSVR率が高い傾向にあるといえる。Botaらは、第一世代プロテアーゼ阻害剤であるTelaprevir, BoceprevirとPeg-IFN + RBVの3剤併用療法のSVR率とIL28B遺伝子多型の関連についてメタアナリシスを行い、初回治療群、前治療歴を有する群においてもIL28B遺伝子多型がメジャーアリルでは有意にSVR率が高いことを報告しており³³⁾、わが国での治療成績が良好である理由の一つとして、IL28B遺伝子多型メジャーアリル頻度の人種差があげられる。さらに、欧米では本邦よりもTelaprevirに対する耐性変異が発生する頻度が高いGenotype 1aが多く含まれる²²⁾ことも関係していると考えられる。インターフェロンの治療効果に影響するHCV genotype 1bのウイルス側因子であるNS5A領域のISDR, IRRDR, Coreアミノ酸置換および宿主側因子であるITPA遺伝子多型は、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法の治療効果には大きな影響をおよぼしていない。年齢や性別に関してFurusyoらは、副作用の出現状況に注意しながら慎重に投与を行うことで高齢者でも安全に治療完遂が可能で、高齢女性においても良好な治療効果が得られることを報告している³⁴⁾。全身状態や合併疾患にもよるが、Peg-IFN + RBV療法においてSVR達成が困難とされていた高齢女性に対してもSVR達成が期待できるようになり、積極的なTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法導入も検討すべきと思われる。

3. 24週Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法(T12PR24)の自験例での治療成績 (Fig. 3)

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター(当院)消化器・肝臓内科と関連施設でTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法(T12PR24)を導入したGenotype 1bかつ高ウイルス量(HCV RNA 5.0 LogIU/ml以上)のC型慢性肝炎182例について治療成績を示す。この臨床研究およびIL28B遺伝子多型の測定については、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ている。過去にPeg-IFN + RBV療法を行った症例については、前治療中に血中HCV RNAが感度以下にならなかった無効例を、Partial Responder(治療開始後12週でHCV RNAが2log

以上減少するが、治療開始24週でHCV RNAが陰性化しない)とNull Responder(治療開始後12週でHCV RNA減少が2log未満)に分けて検討した。初回治療の91例においては、IL28B遺伝子多型がSVR達成に大きくかかわっているが、前治療(Peg-IFN + RBV)でのウイルス学的反応性別に検討すると、SVR達成におよぼすIL28B遺伝子多型の意義は軽微であった。

4. Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法の主な副作用

海外の臨床試験では、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法の有効性の高さが報告される一方で、副作用の頻度および重症度がPeg-IFN + RBV療法に比べ高いことが明らかにされた^{35) 36)}。本邦ではKumadaらが初回治療例を対象とした臨床試験における同療法の副作用について報告している²⁹⁾。それによると、Grade3の貧血は、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法群のみで認められ、11.1%と高頻度であった。Grade2以上の皮疹はPeg-IFN + RBV療法群23.8%に対し、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法群では46.8%と高頻度で、重篤なStevens-Johnson症候群の例も報告された。

本邦の臨床試験におけるTelaprevirの2,250 mg/日という設定は、欧米の臨床試験の結果にもとづいて決定されたものであるが、平均体重の少ない日本人では投与量過多となる可能性が指摘されていた。Telaprevir発売後の全国調査において、開始量が2,250 mg/日群では2,250 mg/日未満群に比

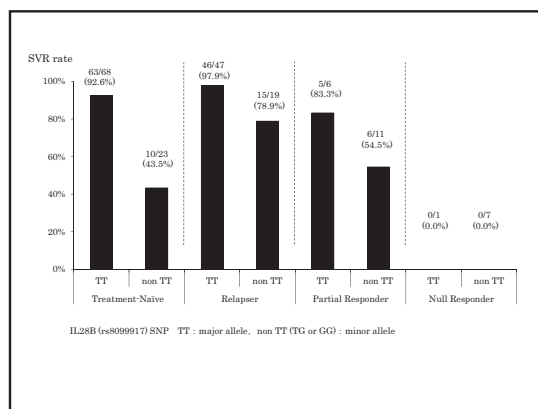


Fig.3. SVR rates of genotype 1b chronic hepatitis C patients received telaprevir with Peg-IFN α -2b/RBV triple therapy according to the response to prior treatment with Peg-IFN α /RBV and rs8099917 SNP

し副作用発現率が高く、特に体重が少なく年齢が高い群で重篤な副作用発現率が高い実態が明らかとなった。一方で、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法群におけるTelaprevir開始量を2,250mg/日群と1,500 mg/日群と比較したSuzukiらの検討³⁷⁾では、SVR率に有意差を認めなかったことから、日本では1,500 mg/日をTelaprevirの開始量とすることが多くなった。以下におもな副作用についてそれぞれ述べる。

1) 貧血

McHutchinsonらはC型慢性肝炎の初回治療例におけるPeg-IFN + RBV療法とTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法のランダム化試験において、重篤な有害事象のうち皮膚障害と貧血はTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法群のみに認めたことを報告した²⁶⁾。本邦における貧血は、Peg-IFN + RBV療法においても70%以上に認めたがすべてGrade2までにとどまったのに対し、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法では90%以上とさらに高頻度で、11.1%は重篤なGrade3であった²⁹⁾。また、Telaprevir発売後の全国調査においても、重篤な貧血は16.8%で認められ、とくにTelaprevirの開始量と治療前ヘモグロビン値が関係していることが明らかとなった。また、腎障害が存在するとRBVの血中濃度が高くなることで貧血が高度になることも報告されている³⁸⁾。

2) 腎障害および高尿酸血症

Peg-IFN + RBV療法においては腎障害、高尿酸血症はほとんど認められなかったが、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法ではそれぞれ25%、16%に認められた²⁹⁾。さらに、本邦でのTelaprevir発売後の全国調査では、腎障害の程度と頻度はGrade1が16.69%、Grade2が3.35%、Grade3は0.93%に認めている。腎障害出現のリスク因子としては、高血圧合併、糖尿病合併、高年齢、治療前の血清クレアチニン値、Telaprevir投与量が多いことなどが挙げられ、これらにあてはまる例においては厳重な経過観察が必要である。また、血清尿酸値の上昇も治療開始早期に50%以上に認め²⁹⁾、高尿酸血症治療薬投与を要するケースも少なくない。

3) 皮疹

Kumadaらの報告では、Peg-IFN + RBV療法に

おいても84.1%に何らかの皮膚症状が出現し、出現頻度はTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法の89.7%と有意な違いは認めなかった。しかし、Grade2はそれぞれ19.0%、34.9%、Grade3はそれぞれ10.3%、4.8%、Grade4はTelaprevir + Peg-IFN + RBV療法のみ(1.6%)に認められ²⁹⁾、Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法で重篤例が多い傾向を認めた。この報告をうけ、Telaprevirが使用できる施設は、入院設備を有する救急対応が可能な皮膚科専門医が在籍する施設である日本皮膚科学会認定主研修施設または研修施設との連携協力が可能な施設に限られている。皮膚科医との連携により重篤な皮疹の出現頻度は少なくなったが、国内発売後全例調査によると、皮疹の発現率は約65%で、その重症度の内訳はGrade1約40%、Grade2約20%、Grade3は約5%であった。軽症から皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)や中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑、薬剤性過敏症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)などの重症例まで幅広く、死亡例の報告もある。皮疹の重症化には、性別が男性であること、Telaprevir初期投与量が多いこと、アロプリノールなどを含む重症薬疹リスク薬の併用などがあげられているが、現在までに重症薬疹を予測できるバイオマーカーなどは報告されていない。

5. 24週Telaprevir + Peg-IFN + RBV療法(T12PR24)の自験例での副作用 (Table 1, Fig. 4)

3剤とも全例標準投与量で開始された自験例における副作用について述べる。皮疹はごく軽度の例を含めると76.5%に認められ、Grade3の皮疹は全国調査と同程度の5.1%であった。皮疹出現までの期間の中央値は治療開始後4日と、治療初期にみられることが多いが、開始後4週以降に出現する例では重症となる傾向があり、注意が必要である。食思不振、嘔気などの消化器症状は41.2%に認められ、治療開始後出現までの期間の中央値は12日であった。貧血、腎障害、高尿酸血症についてはFig. 4にそれぞれ測定値の中央値を示した。貧血に関しては12週のTelaprevir投与が終了した後もしばしば遷延する傾向を示した。腎障害と高尿酸血症についてはほとんど同様の推移を示し、アロプリノールなど高尿酸血症治療剤の併用

により速やかに改善を認める症例が多かった。副作用により Telaprevir を減量または中止となった例は 43.1% であり、消化器症状、貧血が原因として多かった。皮膚症状については、当院皮膚科専門医による適切な治療により、Telaprevir の減量や中止を要する例は 5.9% のみであった。Telaprevir の投与量については、2,250 mg/日での導入症例では様々な副作用により約 50% が 1,500 mg/日へ減量せざるを得なかったが、減量後はほとんどの症例で副作用の軽減を認め、既報³⁷⁾のごとく Telaprevir 投与量が多いほど副作用出現の頻度は高い傾向にあった。

Table 1. Common adverse events of telaprevir with Peg-IFN α -2b/RBV triple therapy

Skin rashes		76.5%
Appearance time (days)		4 (2-42)
Grade	1	61.5%
	2	33.3%
	3	5.1%
Digestive symptoms		41.2%
Appearance time (days)		12 (2-50)
Reduction or discontinuation of telaprevir		43.1%
Reasons		
Digestive symptoms		15.7%
Anemia		11.8%
Skin rashes		5.9%
Renal impairment		3.9%
Malaise		3.9%
Acute pancreatitis		2.0%
Cerebral infarction		2.0%
Arrythmia		2.0%

6. 第2世代プロテアーゼ阻害薬 Simeprevir + Peg-IFN + RBV 3剤併用療法

Telaprevir に比較し副作用が少ない第2世代プロテアーゼ阻害薬 Simeprevir が 2013 年 9 月に薬事承認され、12 月に HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎を対象として保険認可となった。これまで報告されている本邦での臨床試験における SVR 率は、初回治療例を対象とした CONCERTO-1³¹⁾ で IL28B (rs8099917) の Genotype TT 例では 93.9%、TG or GG (non TT) 例でも 78% と良好な治療成績であった。前治療 (Peg-IFN + RBV 療法) 無効例を対象とした CONCERTO-2 では、Genotype TT 例で 50.0%、non TT 例で 42.4%、前治療再燃例を対象とした CONCERTO-3 では Genotype TT 例で 91.4%、non TT 例でも 85.7% の SVR 率であった³²⁾ (Fig. 5)。副作用については、白血球減少、発熱、貧血、血小板減少、発疹、頭痛、倦怠感、脱毛などの報告があるが、Simeprevir + Peg-IFN + RBV 群と Placebo + Peg-IFN + RBV 群において、頻度および程度には明らかな差を認めていない³¹⁾。また、Telaprevir は当初、8 時間おきに 1 日 3 回の服用法とされていたことから服用コンプライアンスの問題が指摘されてきたが、Simeprevir は 1 日 1 回の服用であり、副作用軽減のみならず、コンプライアンスの面からもメリットは大きい。今後、実地臨床の場でも HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎に対しては Telaprevir にかわり Simeprevir を Peg-IFN + RBV と組み合わせた 3 剤併用療法が主

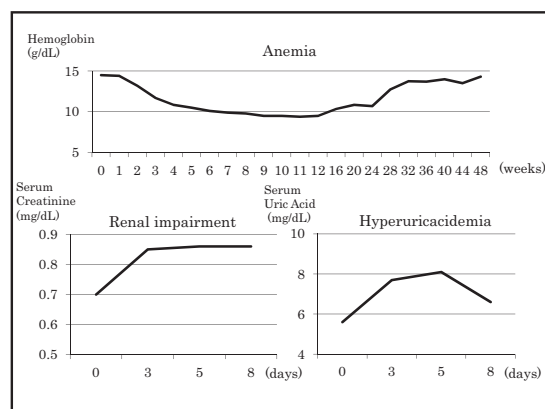


Fig.4. Change of the hemoglobin, serum creatinine and uric acid median after telaprevir with Peg-IFN α -2b/RBV triple therapy start

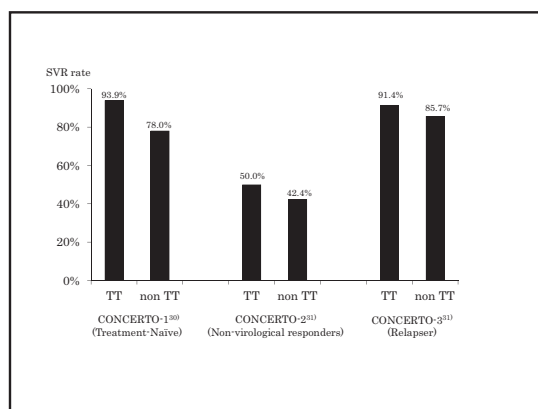


Fig.5. SVR rates of genotype 1b chronic hepatitis C patients received simeprevir with Peg-IFN α -2b/RBV triple therapy^{30) 31)}

流となり、治療成績や問題点が明らかになってくると思われる。

7. HCV genotype 1bのC型慢性肝炎に対するHCV選択的抗ウイルス療法-インターフェロンを用いない新しい抗ウイルス療法

Peg-IFN + RBV療法無効例では、Telaprevir（またはSimeprevir）+ Peg-IFN + RBV療法においてもSVR率は30～50%台にとどまり、合併症、高齢、副作用などにより導入が困難な例も少なくないことから、より抗ウイルス効果が強力で、より副作用の少ない治療法の開発が望まれている。HCVの増殖に必須な酵素は抗HCV剤の標的となりうる。作用部位の異なる複数のDAAを併用することにより、耐性ウイルスの出現を抑えつつウイルス排除を目的とした、インターフェロンを用いない（IFN free）臨床試験が行われ、有用性が報告されている。今後、わが国でも保険適応になる予定のNS5A阻害剤Daclatasvir（DCV）+ NS3プロテアーゼ阻害剤Asunaprevir（ASV）併用療法は、Peg-IFN + RBVのNull responderを対象とした臨床試験が本邦³⁹⁾ および欧米⁴⁰⁾で行われ、いずれも90%以上のSVR率が達成されている。その後、わが国では前治療（Peg-IFN + RBV療法）のNull responder 21例とPeg-IFN + RBV療法不適格（高齢、血球減少、精神疾患などの理由で未治療）または不耐容（前治療Peg-IFN + RBV療法を12週未満で中止）22例を対象とした24週のDCV/ASV併用療法のphase 2a試験が行われた⁴¹⁾。

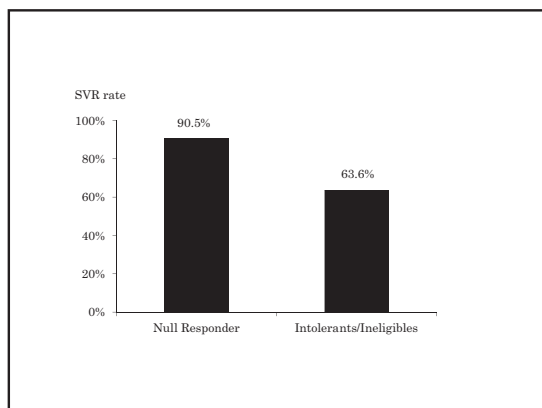


Fig. 6. SVR rates of null responders to prior treatment with Peg-IFN α /RBV and intolerants/ineligibles to interferon received Daclatasvir+Asunaprevir dual therapy³⁴⁾

その結果、Null responder 21例中19例（90.5%）、不適格または不耐容22例中14例（63.6%）で治療終了後24週のHCV RNA陰性化が得られた（Fig. 6）。わが国におけるHCV genotype 1bのC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、今後、IFN freeのDAAによる治療が主流になることが予測されるが、耐性ウイルスの問題（とくにNA5A阻害剤に対する耐性ウイルスは治療前から比較的高頻度に認められている）や、HCV RNA陰性化後の肝細胞癌発生状況がインターフェロン投与群と違いがないかなど検討すべきことは多い。

VI. HCV genotype 2（2a, 2b）かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

わが国ではGenotype 2かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対する治療として24週間のPeg-IFN + RBV療法が推奨され⁴²⁾、SVR率は71.8%～82.6%^{43) 44)}、Genotype 2aに限れば83%⁴⁵⁾と報告されている。一般には早期治療効果も良好であるが、本邦におけるC型慢性肝炎患者は高齢化しており、Peg-IFN + RBV療法の有害事象や血球減少などの検査値異常のためにアドヒアランスが不良になりやすいことを考慮すると、とくに治療開始4週目でのHCV RNA陰性化（Rapid Virological Response；RVR）の得られない症例における24週間のPeg-IFN + RBV療法は必ずしも十分な治

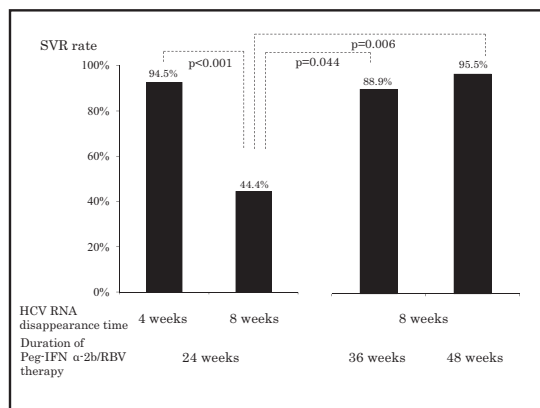


Fig. 7. SVR rates of genotype 2 chronic hepatitis C patients according to duration of Peg-IFN α -2b/RBV therapy and viral disappearance time³⁹⁾

療とは言えない⁴⁶⁾ (Fig. 7). アドヒアランスを維持するためには治療期間の延長が有効であり、24週を48週へ治療期間を延長することによりSVR率が有意に上昇することが報告されている⁴⁷⁾が、過剰な延長は医療経済的にはデメリットである。そのため、治療効果とCost Benefitを考慮に入れた治療期間の検討が必要である。我々は、RVRの達成されなかった症例に対する治療期間の検討を行い、HCV RNAの陰性化時期が12週目の症例では48週の治療期間が必要であるが、8週目の症例では36週の治療期間が48週と治療効果に有意差はなく、Cost Benefit面で優れることを報告した⁴⁶⁾。12週目にもHCV RNA陰性化が得られない例についてはPeg-IFN + RBV療法の治療期間を48週に延長しただけではSVRを達成することは困難であり、今後、Genotype 2症例に対するDAAsの保険適応拡大に期待される。

VII. 今後の展望

最近では様々なDAAsの開発が進み、併用レジメンも考案されている。今後導入される抗ウイルス療法の条件は、高い安全性とウイルス駆除率、良好な服薬コンプライアンス、治療前HCV遺伝子多型の影響が少ないこと、ウイルス駆除が得られなかった場合においても耐性を獲得しにくいことなどが挙げられる。本邦で使用可能なTelaprevir, Simeprevir, 今後導入が予定されているAsunaprevirはNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であり、いずれも高い抗ウイルス効果を発揮するが、単独では早期にHCVの薬剤耐性変異が出現するため、Peg-IFN, RBVもしくは他のDAAsと併用して用いられる。NS3領域のV36A/MとT54Aはおもに第一世代、R155K/T/QとA156S/V/Tは第一および第二世代、D168A/V/T/Hは主に第二世代に認められる耐性変異部位として報告されている⁴⁸⁾。最近の解析からHCV RNAの複製やウイルス粒子の形成に重要な役割を担っていることが明らかとなったNS5A領域の機能を阻害するDaclatasvirは、今後Asunaprevirとの併用で本邦での導入が予定されているが、L31M/V, Y93Hなどの変異が報告されている⁴⁹⁾。現在までのところ、本邦のgenotype 1b症例においては、Telaprevir, Simeprevirは、Peg-IFN

+RBVとの併用により高いSVR率が得られ、インターフェロン無効例、不耐例に対するAsunaprevir + Daclatasvir療法におけるSVR率も76.7%と良好な成績であるが、耐性変異出現の観点から、治療適応の判断は慎重にすべきとされている⁵⁰⁾。最近、NS5Bポリメラーゼに対するヌクレオチド阻害剤であるSofosbuvirは、耐性変異ウイルス出現が少なく、RBVとの併用で著明な治療効果が得られることが報告されている^{51) 52)}ことから、早急な国内導入が期待されている。

VIII. 結 語

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、副作用の多いインターフェロンを中心とした時代から飛躍的な進歩を遂げ、副作用が少ないとされるDAAsの時代への転換期を迎えている。今後、本邦における治療対象となるC型慢性肝炎患者はさらに高齢化することは確実であり、治療効果のみならず、個々の患者さんのQuality of LifeやCost Benefitを考慮した、細やかな治療法の選択が不可欠である。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示:
相澤良夫; 奨学寄付 (MSD株式会社)

文 献

- 1) 田中純子. 大規模集団における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み. 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究: 平成21年度総括研究: 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業. 広島: 2010. p.169-77
- 2) Sakamoto N, Watanabe M. New therapeutic approaches to hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 643-9.
- 3) Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005; 42: 962-73.
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347: 975-82.

- 5) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 346-55
- 6) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358: 958-65.
- 7) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004; 40: 993-9.
- 8) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med.* 1996; 334: 77-81.
- 9) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest.* 1995; 96: 224-30.
- 10) Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, et al. Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1997; 25:745-9
- 11) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology.* 2005; 48: 372-80.
- 12) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol.* 2007; 46:403-10.
- 13) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, Imoto S, Kim SR, Hotta H. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology.* 2008; 48: 38-47.
- 14) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009; 41: 1105-9.
- 15) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461:399-401.
- 16) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009; 41: 1100-4.
- 17) Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol.* 2003; 4: 63-8.
- 18) Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, et al. IFN- λ mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol.* 2003; 4: 69-77.
- 19) Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol.* 2005; 79: 3851-4.
- 20) Sirén J, Pirhonen J, Julkunen I, Matikainen S. IFN- α regulates TLR-dependent gene expression of IFN- α , IFN- β , IL-28, and IL-29. *J Immunol.* 2005; 174: 1932-7.
- 21) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gon?ales FL Jr, et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347: 975-82.
- 22) Shipkova M, Lorenz K, Oellerich M, Wieland E, von Ahsen N. Measurement of erythrocyte inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) activity by HPLC and correlation of ITPA genotype-phenotype in a Caucasian population. *Clin Chem.* 2006; 52: 240-7.
- 23) Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1190-7.
- 24) Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Osawa T, Kita K, Ando M, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006; 43: 54-63.
- 25) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:1317-24.

- 26) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1827–38.
- 27) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goester T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1839–50.
- 28) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1292–303.
- 29) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*. 2012; 56: 78–84.
- 30) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. 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.
- 31) 林 紀夫, 後藤章一郎. ゲノタイプ1型C型肝炎に対するシメプレビル(TMC435)併用療法(CONCERTO-1試験)の有効性の検討. *肝臓*. 2013; 54 Suppl 1:A24.
- 32) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎. .ゲノタイプ1型C型肝炎に対するシメプレビル (TMC435) による再治療の有効性の検討 (CONCERTO-2/3試験). *肝臓*. 2013; 54 Suppl 1:A156.
- 33) Bota S, Sporea I, Şirli R, Neghină AM, Popescu A, Străin M. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2013; 33: 325–31.
- 34) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013; 59: 205–12.
- 35) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2405–16.
- 36) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2417–28.
- 37) Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, et al. Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon- α -2b and ribavirin in hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2013; 43:691–701.
- 38) Karino Y, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, et al. Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir/pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2013 Aug 25. Epub ahead of print.
- 39) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. 2012; 55: 742–8.
- 40) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012; 366: 216–24.
- 41) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol*. 2013; 58: 655–62.
- 42) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res*. 2010; 40: 8–13.
- 43) Watanabe T, Konishi I, Shigematsu S, Uesugi K, Joko K, Seike H, et al. Sustained virological response of patients with hepatitis C virus genotype 2 depends on pegylated interferon compliance. *Hepatol Res*. 2011; 41: 722–30.
- 44) Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, Yonemitsu Y, Mikami S, Kita K, et al. Response to peginterferon- α 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 3335–42.
- 45) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2009; 52: 301–9.
- 46) Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, et al. New proposal for response-guided peginterferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *J Med Virol*. 2013; 85: 1523–33.
- 47) Sato K, Hashizume H, Yamazaki Y, Horiguchi N, Kakizaki S, Takagi H, et al. Response-guided peginterferon- α -2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 2 and high viral loads. *Hepatol Res*. 2012; 42: 854–63.
- 48) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007; 132:1767–77.

- 49) Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol.* 2012; 54:352-4.
- 50) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol.* 2013; 58:655-62.
- 51) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013; 368: 34-44.
- 52) Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 804-11.