

Figure 1. Genotype 1 型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の著効率: IFN: interferon. PegIFN: pegylated interferon. Rib: ribavirin

になった⁷⁸⁾。すなわち、HCV genotype 1 型 (1b) は2型 (2a, 2b) より IFN 治療に抵抗性であり、高ウイルス量では低ウイルス量よりも効果が低い。Genotype 1 型は本邦のC型肝炎症例の約70%を占めるが、このうちの高ウイルス症例(全症例の約半数)は極めて難治であり、IFN 単独投与によるウイルス排除率はわずか5%であった。以降、こうした難治性C型肝炎に対する治療法を中心に、治療効果向上のためにさまざまな工夫がなされてきた⁹⁾(Figure 1)。

II IFN 単独療法

難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例に対して、投与量や治療期間の工夫や新たな IFN 製剤 (Peg-IFN, コンセンサスインターフェロンなど) の開発などが試みられてきた。

1. IFN 投与量

IFN 単独療法の治療効果向上を目指して、IFN 総投与量の増量、すなわち、IFN 1 回投与量の増量あるいは治療期間の延長などが試みられた。1 回投与量を増量する高用量 IFN 投与の試みは、一部の症例で副作用を増強しコンプライアンスが低下したため、著効率の向上にはつながらなかった。一方、Kasahara ら¹⁰⁾は、genotype 1 型に対する12カ月間投与において、従来の標準投与期

間である6カ月投与に比し、治療後の再燃率が低下し著効率が向上したことを報告した。これを受けて、2002年からIFN長期投与が保険適応となり、さらに2005年のIFN自己注射の登場により、このIFN長期投与は一般臨床で広く用いられるようになった。また、このようなIFN投与期間の延長による著効率の向上は、後述のRibavirin併用療法においても明らかにされている^{11)~13)}。

2. Peg-IFN

IFNにポリエチレングリコールを付加させたものが、現在のIFN治療の基本製剤であるPeg-IFNである。このPeg-IFNの登場はIFN治療に劇的な進歩をもたらした。Peg-IFNは持続的に吸収され、従来型IFNよりもクリアランスの速度が遅いため、半減期が長く、週1回の投与で有効な血中濃度が維持される¹⁴⁾。Peg-IFNには、分子量の違うPeg-IFN α 2a: 40kDa, Peg-IFN α 2b: 12kDaの2種類があり、血中半減期は前者の方がやや長く、抗ウイルス活性は後者の方がやや強いが、効果はほぼ同等である。また、Peg-IFNの副作用は、従来型IFNに比し、インフルエンザ様症状などの臨床症状はやや軽い、血球減少の程度は強く、特にPeg-IFN α 2aの急激な血小板

減少には注意が必要である。本邦における Peg-IFN 単独投与は、臨床試験において IFN 単独投与に対する非劣性が示された Peg-IFN α 2a 製剤のみ使用可能である。

III Peg-IFN (IFN)/Ribavirin 併用療法

Ribavirin は 1972 年に発見された経口の核酸アナログであり、*in vitro* において RNA virus および DNA virus に対し広く抗ウイルス活性を有する。C 型肝炎に対しては、Ribavirin 単独では抗ウイルス活性を認めなかったが¹⁵⁾、1998 年、IFN との併用により治療効果が向上することが報告された¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

1. 欧米の大規模臨床試験

欧米において IFN/Ribavirin 併用療法の大規模臨床試験が行われ、IFN 単独療法に比し、HCV genotype やウイルス量にかかわらず著効率が向上することが明らかとなった。さらに、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の大規模臨床試験の結果、初回投与の C 型慢性肝炎に対する著効率は、genotype 1 型では 42~52% (48 週投与)^{18)~20)}、genotype 2/3 型では、81~84% (24 週投与)²⁰⁾²¹⁾ と著明な改善を認めた。現在、米国肝臓学会の practice guideline において推奨される標準治療法は、genotype 1/4 型症例に対しては、Peg-IFN/Ribavirin 48 週併用 (Ribavirin 1000~1200mg/日)、genotype 2/3 型症例に対しては、Peg-IFN/Ribavirin 24 週併用 (Ribavirin 800mg/日) である²²⁾²³⁾。

Genotype 1 型に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法では、治療開始後の HCV-RNA 減少率が著効率を予測する重要な因子であることが明らかになっている。すなわち、治療開始後 12 週時点で、治療開始前の 100 分の 1 以下への HCV-RNA 減少が得られなかった場合の著効率は、0~3% と極めて低く¹⁹⁾²⁰⁾、また、治療開始後 24 週以降に HCV-RNA が陰性化した症例は治療後に全例が再燃する。したがって、こうした治療への反応性が不良な症例では、標準投与期間である 48 週治療で著効が得られる可能性はほとんどないため、ウイルス排除を目的とした場合や、副作用が強い場合には、この時点で治療中止を考慮すべきである²²⁾²³⁾。

2. わが国における臨床試験

わが国における Peg-IFN/Ribavirin 併用療法臨床試験²⁵⁾²⁶⁾では、genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎 254 例に対して 48 週間、genotype 1 型高ウイルス量以外の C 型慢性肝炎 63 例に対して 24 週間の投与が行われた。投与量は、Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg 週 1 回投与、Ribavirin 600mg (体重 40~60kg)/800mg (60~80kg)/1000mg (80~100kg) 連日投与と設定された。Genotype 1 型高ウイルス量症例の著効率は 48%、投与中の中止率は 18% であり、genotype 1 型高ウイルス量以外の症例の著効率は 87%、投与中止率は 21% であった。いずれも、従来の IFN 単独治療や IFN/Ribavirin 併用療法と比較して良好な治療成績であり、これを受けて、2002 年 10 月より genotype 1 型高ウイルス量の症例に対する 48 週投与が、2004 年 12 月より genotype 1 型高ウイルス量以外の症例に対する 24 週投与が保険認可され、広く一般臨床において用いられるようになった。

3. OLF 治療成績

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法保険認可後の一般臨床における治療成績として、OLF 参加施設における多施設共同研究の検討結果を紹介する。解析対象は、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法を治療開始登録された C 型慢性肝炎症例 2465 例のうち、治療開始後 48 週以上経過した genotype 1 型高ウイルス量の 1129 症例 (平均年齢: 56.7 \pm 9.8 歳、男性 618 例、女性 511 例) である。治療完遂例 (副作用中止率などを除く) における経時的 HCV-RNA 陰性化率は、治療開始後 12 週時で 47%、48 週時では 78% であった。48 週で治療を終了した症例のうち、治療終了時 HCV-RNA 陰性化例の 32% に治療後 HCV-RNA 再燃を認め、48 週治療完遂例における著効率は 47% であった。副作用中止率は 17% であった。また、著効に寄与する治療前因子の多変量解析の結果では、若齢、血小板高値が有意な因子として挙げられた。

時期別の HCV-RNA 陰性化率は、治療開始 4 週までの HCV-RNA 陰性化例が 6%、以後 8 週で初めて HCV-RNA が陰性化した症例が 24%、12 週での陰性化例が 19%、16 週で 14%、20 週で

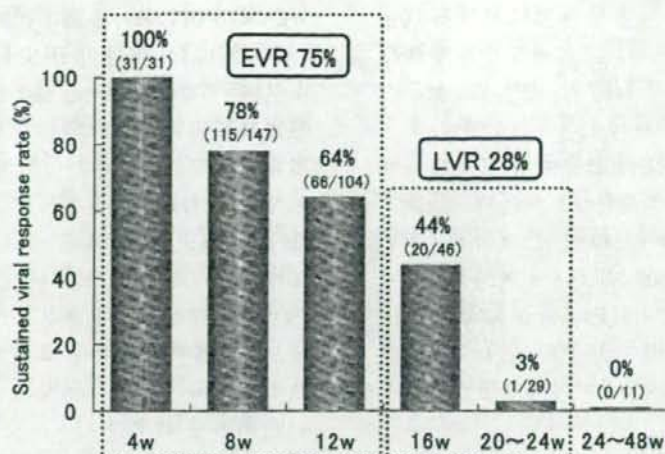


Figure 2. HCV-RNA 陰性化時期別の著効率 (genotype 1 型高ウイルス量症例)

7%, 24週で4%, 36週で4%, 48週で1%であり, 治療終了時まで HCV-RNA が陰性化しなかった無効例が23%であった。また, HCV-RNA 陰性化時期別の著効率は, 治療開始4週までに陰性化を認めた例では100%であり, 以後, 5~8週陰性化例で78%, 9~12週で64%, 13~16週で44%であった。20週以降の HCV-RNA 陰性化例では, ほぼ全例に治療後の再燃を認めた。陰性化時期を治療開始12週で区分すると, 12週までの陰性化例 (early viral response: EVR) での著効率は75%, 13週以降24週までの陰性化例 (late viral response: LVR) の著効率は28%であり, 治療後再燃には HCV-RNA 陰性化時期が強く関係している (Figure 2)。

IV Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の問題と対策

以上のように, C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は, Peg-IFN/Ribavirin 併用療法により飛躍的な進歩を遂げた。しかし, 依然, 難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例における著効率は約50%にとどまり, 約半数ではウイルス排除が得られないことから, さらなる治療効果の向上が望まれる。以下に主に genotype 1 型について, 治療への反応性などにより治療法の工夫についての知見をまとめる。

1. 最適な治療期間

Genotype 1 型, 特にウイルス陰性化の遅い症例に対して, 治療期間の延長 (72週投与) が試みられている。Bergら²⁷⁾は, genotype 1 型 C 型慢性肝炎における48週投与と72週投与の無作為割り付け試験を行った。この結果, EVRが得られた症例では両群の著効率に差を認めなかったが, EVRが得られなかった症例では, 72週投与の著効率の方が高かった (48週投与: 17%, 72週投与: 29%)。また, Sanchez-Tapiasら²⁸⁾は, 4週時にウイルス陰性化が得られなかった genotype 1 型 C 型慢性肝炎症例を, 48週投与と72週投与に無作為に割り付け, 治療終了時のウイルス陰性化は両群で差を認めなかったが, 著効率は72週投与で有意に高率であったと報告している (48週投与: 28%, 72週投与: 44%)。以上の報告は, genotype 1 型でウイルス陰性化の遅い症例において72週投与が有用であり, 治療開始後のウイルス陰性化時期を考慮した治療期間 (48週あるいは72週) の決定が重要であることを示している。

逆に, 治療開始早期にウイルス減少を得られた症例では, 短期投与が可能である。Jensenら²⁹⁾は, genotype 1 型 C 型慢性肝炎において, 治療開始4週時に HCV-RNA が陰性化した症例 (全

体の24%)では24週投与で89%に著効が得られることを報告し、48週投与の著効率と遜色のない成績であることを示した。

Genotype 2型や3型に対しては、標準治療であるPeg-IFN/Ribavirin 24週併用投与でも比較的良好な治療効果が認められるため、副作用の軽減を目指して、治療期間の短縮^{30)~32)}や減量³¹⁾が試みられている。Mangiaら³¹⁾は、4週時にHCV-RNAが陰性化したgenotype 2/3型C型慢性肝炎に対し、Peg-IFN α 2b 1.0 μ g/kg/週とRibavirin 1000~1200mg/日の12週投与を行った結果、著効率が85%と24週投与とはほぼ同等であったと報告している。

2. adherenceと治療効果

Genotype 1型に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法では、薬剤adherenceが著効に対して重要な因子であることが明らかになっている。McHutchisonら³³⁾は、著効を得るためには予定投与期間の80%以上の期間においてPeg-IFN/Ribavirinともに80%以上の投与量を維持することが重要であると報告した。OLF多施設共同研究における解析結果から、治療開始12週でのHCV-RNA陰性化であるEVRには、Peg-IFN投与量が重要であり、特に標準投与量の80%以上(1.2 μ g/kg/週)の投与量において、有意に高率にEVRが得られている。一方、EVRが得られた症例における48週併用治療後の再燃の有無には、Ribavirin投与量が強く関与しており、Ribavirinの用量依存的に再燃率が低下する。薬剤投与量の調節は、われわれが治療効果に介入できる唯一の因子であり、最適な投与量を維持することにより著効率の向上につながるものと期待される。

3. 副作用対策

IFN (Peg-IFN) にRibavirinを併用することによって著効率の向上が認められたが、Ribavirinの副作用である溶血性貧血は必発であり、貧血進行により治療を中止せざるを得ない場合も少なくない。この貧血による副作用中止の予防策として、Epoetin投与による貧血改善³⁴⁾³⁵⁾や貧血進行予測³⁶⁾³⁷⁾についての検討がなされている。

欧米では、IFN/Ribavirin併用療法中の貧血進

行(Hb<12g/dl)症例に対するEpoetin投与(40000U/L \times 8週間)によって、Hb値の回復(2.2g/dl)、Ribavirin予定内服量の維持(Epoetin群:88%、placebo群:60%)ならびにQOLの改善が得られたと報告されている³⁶⁾。Epoetin投与によってRibavirin投与量が維持されることで治療効果が向上する可能性がある。

貧血進行予測については、Hiramatsuら³⁶⁾がHb減少度とRibavirin貧血中止率との関係を報告した。治療開始2週後に2g/dl以上のHb減少がある症例では10%に貧血中止を認めたのに対し、2g/dl未満のHb減少例では1例も貧血中止を認めず、早期のHb減少度が貧血中止の予測因子となり得ることを示している。また、IFN/Ribavirin併用療法においては、特に60歳以上の高齢者での治療開始2週後にHbが2g/dl以上低下した症例においては38%がRibavirin貧血中止に至ったと報告されている³⁷⁾。本邦では、Epoetinの保険適応がないため、Ribavirinによる貧血中止を予防するための工夫(Ribavirin少量投与、Ribavirin早期減量など)が必要である。

4. 患者対象の拡大

1) ALT正常無症候性キャリア: persistently normal ALT; PNALT

ALT正常の無症候性キャリアは、従来のIFN単独療法では著効率が極めて低かったことから積極的な抗ウイルス療法はなされていなかったが、Zeuzemら³⁸⁾により、Peg-IFN/Ribavirin併用療法では慢性肝炎例と同等の治療効果が得られることが示された(genotype 1型48週投与:40%、genotype 2/3型24週投与:72%)。本邦でも、血清ALT正常C型肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドライン³⁹⁾が策定され、ALT正常例のうち、血清ALT値31~40IU/Lでは慢性肝炎に準じた治療を行い、血清ALT値30IU/L以下では血小板数が15万未満の症例では肝生検を施行し、F2以上に線維化が進行し、A2以上の壊死・炎症が認められる場合は抗ウイルス療法が薦められている。

2) 高齢者

C型慢性肝炎患者の高齢化が進むわが国から、

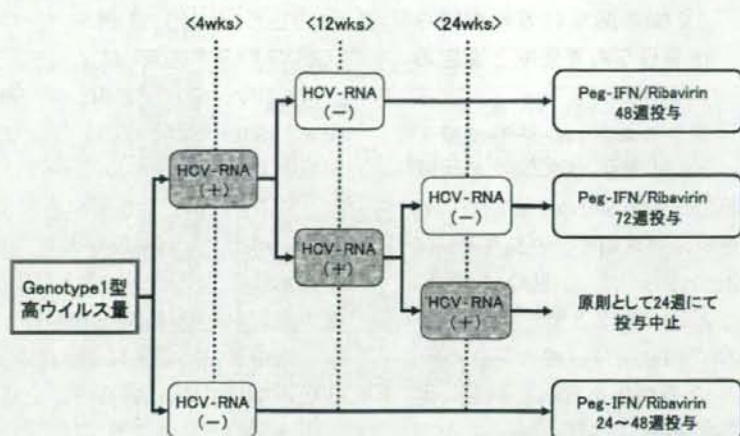


Figure 3. Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療への反応性に基づいた治療方針 (genotype 1 型高ウイルス量症例)

高齢者 C 型慢性肝炎への治療効果、副作用についての報告がなされている。Hiramatsu ら⁴⁰⁾は、IFN α 2b/Ribavirin 併用療法 (24 週投与、一部に 24 週 IFN 単独投与追加) において、genotype 1 型高ウイルス量以外では、年齢による著効率の低下を認めなかったが、genotype 1 型高ウイルス量での著効率は、60 歳未満：34%、60~64 歳：17%、65 歳以上：16% と 60 歳以上では 60 歳未満と比較して有意に著効率が低下し、副作用による治療中止率は、60 歳未満：11%、60~64 歳：20%、65 歳以上：29% と高齢になるにつれて有意に増加したと報告している。さらに、OLF による多施設共同研究における検討結果から、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法においても、高齢になるにしたがって、著効率が低下し (60 歳未満：50%、60~64 歳：47%、65 歳以上：34%)、副作用中止率が上昇する (60 歳未満：12%、60~64 歳：20%、65 歳以上：27%) ことが明らかとなっている。今後、高齢者における副作用中止や著効率向上への対策が必要であると考えられる

5. 現段階で推奨されるウイルス反応性を考慮した治療法

以上のように、genotype 1 型に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法は 48 週投与を基本とするが、治療開始後 13~24 週で HCV-RNA が陰性

化する LVR 症例では 72 週の長期投与が有用である。逆に、治療開始 4 週までに HCV-RNA が陰性化する症例では 24 週投与でも十分な治療効果が得られる可能性があるため、こうした症例では副作用の程度いかんでは 48 週以内の治療終了を考慮し得る。特に、高齢者や副作用が強い症例の場合、治療への反応性 (negative prediction) を考慮に入れて、治療効果予測を行いながら、治療の継続・中止を検討していく必要がある (Figure 3)。

さらに、副作用による中止の予防も重要である。特に、高齢者における貧血進行には注意が必要であり、治療開始 2 週後に Hb が 2g/dl 以上減少した症例では、貧血中止に至りやすく³⁶⁾³⁷⁾、この時点で Ribavirin 200mg 減量する (two by two rule) ことにより、貧血による中止が予防できる可能性がある。

V 新規抗ウイルス剤

新たな C 型肝炎治療薬として、抗ウイルス作用の増強を目的とした新しい IFN 製剤 (Albupheron)、Ribavirin のプロドラッグ (Viramidine) のほか、HCV 選択的抗ウイルス剤であるプロテアーゼ阻害剤 (VX-950, SCH 503034) や、ポリメラーゼ阻害剤 (NM-283, HCV-796) などがあり、さらに免疫賦活作用の増強を目的とした各種

Table 1. 新たなC型肝炎治療薬の開発

＜抗ウイルス作用の増強＞	
・新しいIFN製剤	Albuphron
・新しいRibavirin製剤	Viramidine
・HCV選択的抗ウイルス剤 プロテアーゼ阻害剤	VX-950 (Telaprevir) SCH503034 (Boceprevir)
ポリメラーゼ阻害剤	NM-283 (Valopicitabine) HCV-796
HCV感染阻害剤	
＜免疫賦活作用の増強＞	
・TLRアゴニスト	
TLR9アゴニスト	CPG10101
TLR7アゴニスト	Isatoribine ANA-975
・サイトカイン	
・免疫修飾剤	
・DCワクチン	

薬剤 (CPG10101, Isatoribine, ANA-975) が開発中である (Table 1)。なかでも、近年、ウイルス増殖に必要な HCV polyprotein である NS3-4A プロテアーゼに対する阻害剤の開発が進んでいる。

1. NS3-4A プロテアーゼ阻害剤

VX-950 (Telaprevir) の C 型慢性肝炎に対する第 Ib 相試験⁴¹⁾は、genotype 1 型 (HCV RNA \geq 100KIU/ml) の 28 例 (うち 23 例は前治療無効例) を対象とし、450mg \times 8 時間毎、1250mg \times 12 時間毎、750mg \times 8 時間毎の 3 群に分けて 14 日間投与がなされた。この結果、全例において $2\log_{10}$ IU/ml 以上、93% (26/28) に $3\log_{10}$ IU/ml 以上の HCV-RNA 量の低下を認め、transaminase 値も投与終了時点で全例低下を認めた。しかし、一方で、2 週間の治療中に高率に変異ウイルスが出現し、抗ウイルス効果が減弱することが報告されており、単独療法での完全なウイルス排除は期待できないものと考えられる⁴²⁾。

プロテアーゼ阻害剤と Peg-IFN 併用の臨床試験の結果を示す。Peg-IFN α 2b (+Ribavirin) 療法が無効であった genotype 1 型 C 型慢性肝炎に対する HCV プロテアーゼ阻害剤 SCH503034 (Bo-

ceprevir) と Peg-IFN α 2b の併用療法の第 Ib 相 cross over 試験⁴³⁾では、併用療法において重篤な副作用を認めず、また、14 日間の投与によって、SCH503034 200mg 投与群で $2.25\log_{10}$ IU/ml、400 mg 投与群で $2.88\log_{10}$ IU/ml の HCV-RNA 量減少を認め、Peg-IFN に SCH503034 を併用することにより良好な抗ウイルス効果を得たと報告された。

Genotype 1 型 C 型慢性肝炎 20 例に対する、Telaprevir 750mg \times 8 時間毎単独投与群、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週単独投与群、ならびに両剤併用群の第 Ib 相無作為比較試験⁴⁴⁾⁴⁵⁾では、14 日間投与における Peg-IFN α 2a 単独群の HCV-RNA 平均減少量が $1.09\log_{10}$ IU/ml であったのに対し、Telaprevir 単独群の HCV-RNA 減少量は $3.99\log_{10}$ IU/ml とより低下し、さらに併用群では $5.49\log_{10}$ IU/ml と著明な低下を認めた。14 日間投与終了時には、Telaprevir 単独群の 8 例中 1 例と併用群の 8 例中 4 例で HCV-RNA 陰性 (HCV-RNA < 10IU/ml) となった。また、Telaprevir 単独投与 8 例中 4 例に治療中の HCV-RNA 再上昇を認めたが、Telaprevir/Peg-IFN α 2a 併用療法を行った 8 例は全例とも投与期間中ウイルスは持続的に低下

し、ウイルス変異は認めなかった。また、上記の14日間投与に引き続いて、投与中止の1例を除く全例で、現在の標準治療である Peg-IFN α 2a/Ribavirin 併用療法が行われた結果、治療開始後24週には、Telaprevir 単独群ならびに Telaprevir/Peg-IFN α 2a 併用群の全例において HCV-RNA は陰性となった。

2007年の米国肝臓学会において、genotype 1型C型肝炎323例に対する Telaprevir 750mg \times 8時間毎/Peg-IFN α 2a 180 μ g/週/Ribavirin 1000~1200mg/日の3剤併用療法の第II相試験の中間結果が報告された⁴⁶⁾。対照を Peg-IFN/Ribavirin 48週投与群とし、3剤併用12週投与+Peg-IFN/Ribavirin 12週投与群、3剤併用12週投与群、Telaprevir/Peg-IFN 12週投与群の4群における比較試験を行っている。この結果、治療開始4週時点での HCV-RNA 陰性化率は、順に、13%、70%、81%、51%、12週時点では、41%、73%、79%、61%であり、著効率は、3剤併用12週投与+Peg-IFN/Ribavirin 12週投与群で65%、3剤併用12週投与群で59%、Telaprevir/Peg-IFN 12週投与群で29%であった。本試験における治療経過中の HCV 量の再上昇ならびに変異ウイルスの出現は、3剤併用群では2% (4/163) と Telaprevir/Peg-IFN 12週投与群の24% (19/76) と比較して非常に低率であった。

これらの結果は、NS3-4A プロテアーゼ阻害剤に Peg-IFN/Ribavirin を併用することにより、NS3-4A プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異ウイルスは抑制され、強力な抗ウイルス効果を発揮することを示しており、近く日米で同時に開始される大規模臨床試験の結果が期待される。

2. Toll like receptor アゴニスト

HCVの排除には、先天免疫(サイトカインやNK細胞など)と獲得免疫(細胞障害性T細胞)応答が必要である。HCVに対する不十分な免疫応答により、持続感染が成立すると考えられており⁴⁷⁾、免疫修飾剤の単独、もしくはIFNなどの抗ウイルス剤との併用によりHCV排除が得られる可能性がある。

Toll like receptor (TLR) は、病原体を認識す

る受容体であり、先天免疫応答に関与する。TLR-9 アゴニストである CPG10101 の第Ib相無作為比較試験では⁴⁸⁾、0.75mg/kg/週の4週間投与において、平均1.69log₁₀IU/mlのHCV-RNA減少が得られ、重篤な副作用も認めなかったと報告されている。また、TLR-7 アゴニストである Isatoribine の第I相試験では⁴⁹⁾、Isatoribine 800mgの7日間投与によって、平均0.76log₁₀IU/mlのHCV-RNA減少が認められている。この他にも、TLR-7 アゴニストのプロドラッグである ANA-975 などの開発も進められている⁵⁰⁾。今後、IFN製剤にこうした免疫修飾剤を併用することにより、新たな治療法が開発される可能性があるものと考えられる。

おわりに

C型肝炎の治療は、IFN 単独治療から、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の登場により、飛躍的な進歩を遂げた。しかし、難治性である genotype 1型高ウイルス量症例においては、約半数ではウイルス排除が得られず感染が持続している現状があり、治療効果向上には、genotype と HCV-RNA 量に従った画一された治療方針だけでなく、個々の症例の抗ウイルス療法への反応性を考慮に入れた治療期間や投与量の決定が必要である。また、Telaprevir (VX-950) をはじめとした NS3 プロテアーゼ阻害剤は、genotype 1型に対しても強い抗ウイルス効果が期待でき、今後の Telaprevir/Peg-IFN (+Ribavirin) 併用療法の大規模臨床試験の結果が待たれるところである。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362:1989
- 2) Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 6:35-47:1999
- 3) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Inter-relationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *He-*

- patology 12; 671-675: 1990
- 4) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131; 174-181: 1999
 - 5) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 315; 1575-1578: 1986
 - 6) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al: Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 15; 37-41: 1992
 - 7) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al: Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 104; 877-883: 1993
 - 8) Mita E, Hayashi N, Hagiwara H, et al: Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer. *Dig Dis Sci* 39; 977-982: 1994
 - 9) Hayashi N, Takehara T: Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 41; 17-27: 2006
 - 10) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, et al: Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 21; 291-297: 1995
 - 11) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352; 1426-1432: 1998
 - 12) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339; 1485-1492: 1998
 - 13) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, et al: The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 29; 142-147: 2004
 - 14) Nieforth KA, Nadeau R, Patel IH, et al: Use of an indirect pharmacodynamic stimulation model of MX protein induction to compare *in vivo* activity of interferon alfa-2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 59; 636-646: 1996
 - 15) Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, et al: Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 26; 473-477: 1997
 - 16) Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339; 1493-1499: 1998
 - 17) Reichard O, Norrkrans G, Frydén A, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 351; 83-87: 1998
 - 18) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358; 958-965: 2001
 - 19) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347; 975-982: 2002
 - 20) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al: Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140; 346-355: 2004
 - 21) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 40; 993-999: 2004
 - 22) Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39; 1147-1171: 2004
 - 23) Dienstag JL, McHutchison JG: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 130; 225-230: 2006
 - 24) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38; 645-652: 2003
 - 25) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他: Genotype I かつ抗ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有用性 —インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比

- 較一. 肝胆膵 49;1099-1121:2004
- 26) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他: Genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype2 の C 型肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性 —インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較—. 肝胆膵 52;645-663:2006
- 27) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon- α -2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130; 1086-1097:2006
- 28) Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al: Peginterferon- α -2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131; 451-460:2006
- 29) Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α -2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 43;954-960:2006
- 30) Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al: Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 40;1260-1265:2004
- 31) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al: Peginterferon α -2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352;2609-2617:2005
- 32) von Wagner M, Huber M, Berg T, et al: Peginterferon- α -2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 129;522-527:2005
- 33) McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al: Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123;1061-1069:2002
- 34) Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al: EPOetin α maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 126;1302-1311:2004
- 35) Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, et al: EPOetin α improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 40;1450-1458:2004
- 36) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, et al: Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38;52-59:2008
- 37) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, et al: Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 41;862-872:2006
- 38) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al: Peginterferon α -2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 127;1724-1732:2004
- 39) 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業. 血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン. 2006
- 40) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, et al: Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatology* 35;185-189:2006
- 41) Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al: Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 131;997-1002:2006
- 42) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al: Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 132;1767-1777:2007
- 43) Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al: SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon α -2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 132;1270-1278:2007
- 44) Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al: Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon α -2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 46;640-648:2007
- 45) Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al: Telaprevir and pegylated interferon- α -2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 46;631-639:2007
- 46) Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM, et al: PROVE 2: Phase II study of VX950 (telaprevir) in combination with peginterferon α -2a with or without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C, first interim analysis. *Hepatology* 46(Suppl. 1);268A:2007
- 47) Takehara T, Hayashi N: Natural killer cells in

- hepatitis C virus infection : from innate immunity to adaptive immunity. Clin Gastroenterol Hepatol 3 (10 Suppl. 2) : S78-81 : 2005
- 48) McHutchison JG, Bacon BR, Gordon SC, et al: Phase 1B, randomized, double-blind, dose-escalation trial of CPG 10101 in patients with chronic hepatitis C virus. Hepatology 46:1341-1349:2007
- 49) Horsmans Y, Berg T, Desager JP, et al: Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. Hepatology 42:724-731:2005
- 50) Kerr B, Bauman L, Webber S, et al: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the isatoribine oral prodrug ANA975 in phase 1 healthy volunteer study. Hepatology 42(Suppl. 1):533A:2005

(論文受領, 平成 19 年 12 月 19 日)
受理, 平成 19 年 12 月 20 日)

ウイルス性慢性肝炎：診断と治療の進歩

IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法

3. C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新たな展開
—Peg-IFN/ribavirin併用療法と新規抗ウイルス療法—

平松 直樹

日本内科学会雑誌 第97巻 第1号別刷

2008年1月10日

トピックス

IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法

3. C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新たな展開
—Peg-IFN/ribavirin併用療法と新規抗ウイルス療法—

平松 直樹

要 旨

難治性C型慢性肝炎に対するPeg-IFN/ribavirin併用療法の著効率は約50%であり、治療効果の向上のためには、長期投与や副作用予防などの対策が必要である。また、早期の治療への反応性に基づいて治療効果予測を行うことにより、治療中の各時点で、治療の継続または中止を検討していくことも重要である。一方、NS3-4Aプロテアーゼ阻害薬の臨床試験が進んでおり、Peg-IFN (+ribavirin)との併用により、強力な抗ウイルス効果が期待できる。

〔日内会誌 97:75~81, 2008〕

Key words : chronic hepatitis C, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy, NS3-4A protease inhibitor

はじめに

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン単独療法から、現在は、徐放薬であるペグインターフェロン (pegylated interferon: Peg-IFN) と経口抗ウイルス薬であるリバビリン (ribavirin) の併用療法が標準的な治療となり、飛躍的な治療効果の向上を認めた¹⁾。しかし、依然、難治例であるgenotype 1型高ウイルス量症例におけるPeg-IFN/ribavirin併用療法の著効率は約50%と低率であるなど、問題点を残している²⁾。C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新たな展開として、難治例 (genotype 1型) では、著効率の向上を目指して、同併用療法の治療期間の延長、高用量の薬剤投与、副作

用中止の予防³⁾あるいは新薬の開発^{4,5)}などの臨床試験が進み、難治例以外 (genotype 2/3型) では、副作用軽減を目指した治療期間の短縮や薬剤の減量などが試みられている。

本稿では、難治例であるgenotype 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎について、大阪大学を中心としたOLF (Osaka Liver Forum) 参加施設におけるPeg-IFN/ribavirin併用療法の治療成績ならびに欧米における大規模臨床試験の結果から、わが国において現時点で推奨されるPeg-IFN/ribavirin併用療法の治療方法について述べ、さらにgenotype 1型に対して最も開発が進んでいる新たな治療薬剤として、NS3-4A protease阻害薬を中心に最近の知見を紹介する。

1. Peg-IFN/ribavirin併用療法

OLF参加施設において、治療開始後48週以上

ひらまつ なおき：大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

る必要があるが、これらはウイルス陰性化の遅い症例において72週長期投与が有用である可能性を示している。

欧米の臨床試験におけるHCV RNA陰性化時期と治療期間との検討結果を示す。Bergらは、genotype1型C型慢性肝炎455例において、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin800mg/日を48週投与する群と72週投与する群の無作為比較試験を行った。この結果、48週投与群の著効率は53%、72週投

与群で54%と2群で著効率の差を認めなかったが、治療開始12週時にウイルスが陰性化しなかった症例に限ると、48週投与群の著効率が17%であるのに対し、72週投与群では29%と有意に高率であったと報告した。一方、Jensenらは、治療開始早期にHCV RNAの陰性化が得られた症例における短期投与の治療成績について検討している。genotype1型C型慢性肝炎219例に対して、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin 800~1,200 mg/日の短期投与(24週間)を行った結果、RVR(4週までの陰性化)が得られなかった症例の著効率は19%と低率であったが、RVRが得られた症例での著効率は89%と、48週投与の治療成績と遜色ない成績を報告し、難治性であるgenotype1型においても治療開始4週でウイルス消失が得られた症例では、短期投与(24週投与)でも良好な著効率が得られる可能性を示した。

以上より、現在、わが国において推奨しうるgenotype1型高ウイルス量症例におけるPeg-IFN/ribavirin併用療法の治療への反応性に基づいた治療方針をまとめた²⁾(図3)。

3) HCV RNA減少率による早期治療効果予測OLFにおけるgenotype1型高ウイルス量症例に

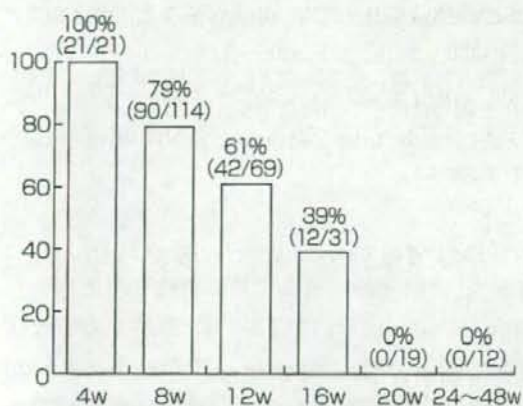


図2. HCV RNA陰性化時期別の著効率 (genotype1型高ウイルス量症例)

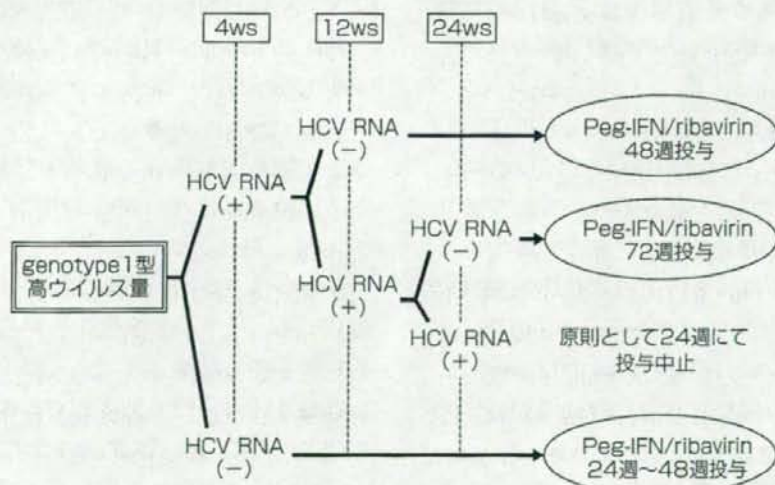


図3. Peg-IFN/ribavirin併用療法の治療への反応性に基づいた治療方針 (genotype1型高ウイルス量症例)

経過したgenotype1型高ウイルス量の759例を今回の解析対象とした。平均年齢は 56.1 ± 10.1 歳、男性429例、女性329例、IFN治療歴は、初回治療396例、前治療再燃134例、前治療無効127例であった。肝組織の線維化(国際分類)はF0/F1/F2/F3/F4がそれぞれ35例、243例、156例、81例、11例で、治療前の平均ALT(alanine aminotransferase)値は 78 ± 60 IU/l、平均血小板値は 16.0 ± 5.2 万/ μ lであった。なお、治療期間は、原則として標準投与期間である48週であったが、142例については48週を超えた長期投与を行っている。

1) 経時的HCV RNA陰性化率ならびに著効率
治療完遂例における経時的HCV RNA陰性化率は、治療開始後12週時で49%、48週時では79%であった。48週で治療を終了した症例では、治療終了時HCV RNA陰性化例の35%に治療後HCV RNA再燃を認め、治療終了後24週のHCV RNA陰性化率(著効率)は45%であった。

性別での著効率は男性47%、女性43%と、女性がやや低率であった。また、年齢別に60歳未満、60~64歳、65歳以上で区分すると、著効率は順に50%、42%、35%と高齢になるにつれて有意に著効率が低下した。特に、65歳以上の高齢女性における著効率は31%と、非高齢女性(著効率47%)と比較して著明な著効率の低下を認めた。

治療前の血小板数を12万/ μ l以上もしくは12万/ μ l未満で区分すると、著効率は50%、26%と、肝線維化が進展していると考えられる血小板12万/ μ l未満の症例では有意に著効率が低率であった。実際に、肝組織における線維化の進展度によってF0-2とF3-4に区分すると、F0-2の著効率が48%であったのに対し、F3-4では28%と、やはり線維化進展例では有意に著効率が低率であった。

2) HCV RNA陰性化時期別にみた著効率と長期投与の有用性

全症例におけるHCV RNA陰性化時期を図1

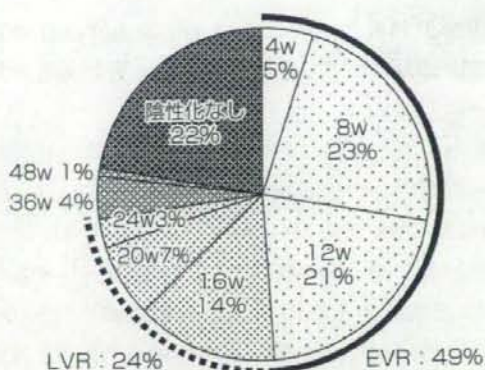


図1. Peg-IFN/ribavirin併用療法におけるHCV RNA陰性化時期(genotype1型高ウイルス量症例)

週数(%)は、その時点で初めてHCV RNA陰性化を認めた症例の割合を示す。

EVR, early viral response; LVR, late viral response.

に示す。治療開始4週までの陰性化(RVR: rapid viral response)例が5%、12週までの陰性化(EVR: early viral response)例が49%、13~24週の陰性化(LVR: late viral response)例が24%であり、治療終了時にウイルスの陰性化を認めない無効例は22%であった。

次に、48週で治療を終了した症例において、HCV RNA陰性化時期別に著効率を検討すると、治療開始4週までに陰性化を認めたRVR例では全例が著効に至り、以後、5~8週陰性化例で79%、9~12週で61%の著効率であり、EVRが得られた症例全体では75%の著効率であった。しかし、13週以降の陰性化が遅い症例での著効率は全体で19%と低く、このうち13~16週の陰性化例の著効率は39%と比較的高率であったが、16週より後にウイルス陰性化が得られた症例からは1例も著効が得られなかった(図2)。一方、72週長期投与を行った症例でのEVR例の著効率は86%(6/7)、13~24週陰性化のLVR例で74%(14/19)と48週投与に比し高率であり、24週を超えてウイルスが陰性化した症例の中にも著効例を認めた(1/6)。さらに症例を重ねて検討す

において、治療早期(治療開始 2, 4, 8 週)のHCV RNA減少率と治療効果との関連を検討した。HCV RNA減少率は、定量感度以下を含む $2\log_{10}$ 以上の低下あるいは $1\log_{10}$ 以上の低下の有無で区分(HCV RNA $>5,000$ KIU/mlは $5,000$ KIU/mlとして計算)し、治療効果はpositive predictive value (PPV: 基準を満たした症例の著効率) および negative predictive value (NPV: 基準を満たさなかった症例の非著効率) で評価した。治療開始 2, 4, 8 週の各時点における $2\log$ 以上のHCV RNA減少例のPPVは、順に 85% (33/39), 67% (102/152), 64% (156/242) であり、 $2\log$ 未滿の減少例のNPVは 87% (101/116), 94% (99/105), 100% (73/73) であった。同様に、治療開始 2, 4, 8 週における、 $1\log$ 以上のHCV RNA減少例のPPVは 74% (46/62), 59% (108/182), 59% (156/265) であり、 $1\log$ 未滿の減少例のNPVは 98% (91/93), 100% (75/75), 100% (50/50) であった。以上より、治療早期にHCV RNA減少が得られた例では高率に著効が得られるが、逆に、4 週時 $1\log$ 未滿、8 週時 $2\log$ 未滿のHCV RNA減少にとどまる例からは著効が期待できず、治療の継続、中止の早期の判断に有用な指標であるものと考えられた。特に、高齢者や副作用が強い症例の場合、こうした治療への反応性を考慮に入れて、各時点で治療効果予測を行いながら、治療の継続、中止を検討していく必要がある。

4) 副作用による薬剤中止

副作用による薬剤中止率(ribavirinのみ中止も含む)は全体で 17% (116/673) であった。年齢別では、60 歳未滿の 13% (48/383) に対し、60~64 歳で 21% (29/140), 65 歳以上で 26% (39/149) と高齢になるにつれて中止率が高率であった。薬剤中止の原因のうち、60 歳未滿では貧血が占める割合が 17% (8/48) (精神症状が最も高率で 21%) であるのに対し、60 歳以上での貧血による中止は 41% (28/68) と有意に高率であった ($p < 0.01$)。

このribavirinによる貧血進行例への対策とし

て、海外からepoetin投与の有用性が報告されているが、本邦では保険適応がないため、貧血進行によるribavirin中止予測を的確に行い、早期にribavirin減量を行うことによって貧血進行を予防する必要がある。われわれは、ribavirin併用療法において、治療開始 2 週時のHb 2g/dl 以上の低下が貧血進行の目安となり、こうした症例では貧血中止率が高いことを報告した³⁾。特に、60 歳以上の高齢者では、貧血が進行してからのribavirin減量では治療中止に至ることが多いため、“治療開始 2 週後にHbが 2g/dl 以上減少した症例では、この時点でribavirin 200mg 減量 (Two by Two rule)”が有用であると考えられる。現在、Two by Two ruleを用いたprospective studyが進行中である。

2. C型慢性肝炎に対する新規抗ウイルス薬

1) 新たなC型肝炎治療薬

新たなC型肝炎治療薬として、抗ウイルス作用の増強を目的とした新しいIFN製剤(albuferon)、リバビリンのプロドラッグ(viramidine)のほか、HCV選択的抗ウイルス薬であるプロテアーゼ阻害薬(VX-950, SCH 503034, BILN2061)、ポリメラーゼ阻害薬である(NM-283, HCV-796)などがあり、さらに免疫賦活作用の増強を目的とした各種薬剤が開発中である(表)。なかでも、近年、ウイルス増殖に必要なHCV polyproteinであるNS3-4Aプロテアーゼに対する阻害薬の開発が進んでいる。

2) NS3-4Aプロテアーゼ阻害薬

Hinrichsenらは、NS3 セリンプロテアーゼの特異的な阻害薬であるBILN2061をgenotype 1 型のC型肝炎症例(線維化軽度例 (Ishak score 0~2) 31 例、線維化進展例 (Ishak score 3, 4) 10 例、代償性肝硬変 (Ishak score 5, 6) 10 例)に2日間投与したところ、線維化の程度のいかにかわらず、 $2\log_{10}$ copies/ml以上の速やかな

表. 新たなC型肝炎治療薬の開発

<抗ウイルス作用の増強>	<免疫賦活作用の増強>
新しいIFN製剤 albuferon	サイトカイン
新しいリパジン製剤 viramidine	免疫修飾薬
HCV選択的抗ウイルス薬 プロテアーゼ阻害薬 VX-950, SCH503034	DCワクチン
ポリメラーゼ阻害薬 NM-283, HCV-796	TLRアゴニスト
HCV感染阻害薬	isatoribine

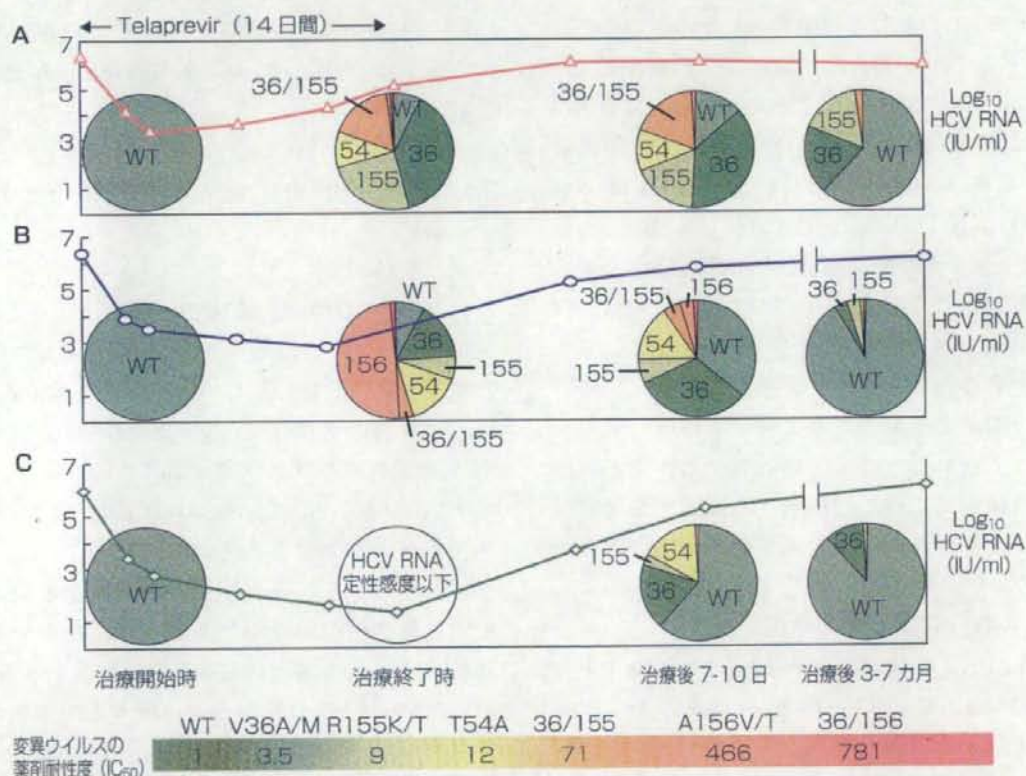


図4. Telaprevir に対する治療反応性による平均 HCV RNA 量と NS3 プロテアーゼ変異ウイルスの経時的変化 (文献4より改変)

A, 再上昇群. B, プラトー群. C, 持続低下群.

円内の数字は変異ウイルスのアミノ酸変異部位を示している (WT, 野生株).

変異ウイルスの薬剤耐性度 (IC₅₀) は野生株 (1a) と比較して倍数表示している.

血中HCV RNAの低下が認められたと報告した。しかし、同薬剤は、その後心毒性の副作用を認

めたことから、現在、BILN2061の臨床試験は中断されている。

Reesinkらは, telaprevir (VX-950)のC型慢性肝炎に対する第Ib相試験を行った。対象は, genotypel型(HCV RNA \geq 100KIU/ml)の34例(男性22例, 女性12例)であり, このうち27例(79%)は前治療無効例であった。telaprevir投与群は450mg(8時間毎)投与が10例, 1,250mg(12時間毎)が10例, 750mg(8時間毎)投与が8例であり, 各々14日間投与された。この結果, telaprevir投与群の全例において $2\log_{10}$ IU/ml以上, 93%(26/28)に $3\log_{10}$ IU/ml以上のHCV RNA量の低下を認め, AST(aspartate aminotransferase)/ALT(alanine aminotransferase)値も投与終了時点で全例低下を認めた。投与量別の3群(450mg, 750mg, 1,250mg)比較では, 750mg投与群で最もトラフ値が高く, 投与終了時まで持続的なウイルスの減少を認めた(平均HCV RNA減少量 $4.4\log_{10}$ IU/ml)が, 450mgおよび1,250mg群においてはほとんどの症例でtelaprevir投与中にHCV RNA量の再増加を認めた。

この臨床試験において, 各症例の治療前, 治療終了時, 治療後7~10日, 治療後3~7カ月の血清サンプルから抽出された各々約80クローンのHCV RNAについて, NS3領域のN末端543塩基(181アミノ酸)の変異が解析された⁴⁾。同領域の治療前のアミノ酸配列と比較して, 治療終了時点で5%以上のクローンに同定されたアミノ酸変異は4カ所(36, 54, 155, 156)であり, 最も頻度の高い変異パターンは, V36A/M, T54A, R155K/T, A156V/T/Sのsingle mutationと36+155, 36+156のdouble mutationであった。このうち, 軽度(野生株の25倍未満)薬剤耐性はV36A/M, T54A, R155K/T, A156S変異株にみられ, 高度(野生株の60倍超)薬剤耐性はA156V/T, 36+155, 36+156に認められた。

図4はtelaprevirに対する治療反応性によって分類した3群におけるHCV RNA量とNS3プロテアーゼ変異ウイルスの割合を経時的に示したものである。HCV RNA量が再上昇した群(n=13)

では, 治療終了時は野生株と軽度耐性変異株(V36A/M, R155K/T, T54A)が大部分を占め, 一部にdouble mutationの高度耐性変異株(36+155)を認めたが, 治療後3~7カ月には, 高度耐性変異株はほぼ消失し, 軽度耐性変異株もほとんどが野生株に置き換わった。HCV RNA量がnadir(最低量)から変化のなかったプラトー群(n=8)では, 治療終了時は高度耐性変異株(A156V/T)が多く認められたが, 治療後7~10日には高度耐性変異株は著減し, 逆に軽度耐性変異株と野生株が大半を占め, 治療後3~7カ月には, 大部分が野生株となった。また, 持続低下群(n=7)では, 治療終了時にウイルスは検出されなかったが, 投与7~10日後には軽度耐性変異株を含む野生株の再燃を認め, 治療後3~7カ月には大半が野生株となった。

このように, telaprevirはgenotypel型HCVに対して強い抗ウイルス活性を有するが, 早期に薬剤耐性変異が生じる場合が多く, 単独療法での完全なウイルス排除は期待できないものと考えられる。

3) Peg-IFN/NS3-4Aプロテアーゼ阻害薬併用療法

Sarrazinらは, Peg-IFN α 2b(+ribavirin)療法が無効であったgenotypel型C型慢性肝炎(26例)に対するHCVプロテアーゼ阻害薬SCH503034とPeg-IFN α 2bの併用療法の第Ib相cross over試験を行った。この結果, 併用療法において重篤な副作用を認めず, また, 14日間の投与によって $2.25\log_{10}$ IU/ml(SCH503034 200mg投与群), $2.88\log_{10}$ IU/ml(SCH503034 400mg投与群)のHCV RNA量減少を認め, Peg-IFNにSCH503034を併用することにより良好な抗ウイルス効果を得たと報告している。

Kiefferら⁵⁾は, genotypel型C型慢性肝炎(20例)に対するtelaprevir 750mg(8時間毎)単独群(n=8), Peg-IFN α 2a 180 μ g(週)単独群(n=4)ならびにtelaprevir/Peg-IFN α 2a併用群(n=8)の無作為比較試験(第Ib相)の結果を報告し

た。これによれば、14日間投与におけるPeg-IFN α 2a単独群のHCV RNA平均減少量が1.09log₁₀IU/mlであったのに対し、telaprevir単独群のHCV RNA減少量は3.99log₁₀IU/mlとより低下し、さらに併用群では5.49log₁₀IU/mlと著明な低下を認めた。14日間投与終了時には、telaprevir単独群の1例と併用群の4例はHCV RNA陰性(HCV RNA < 10IU/ml)となった。telaprevir単独投与8例中4例に治療中のHCV RNA再上昇を認め、これらの症例では、ウイルス減少時にR155K/TならびにA156V/Tのsingle mutation、ウイルス再上昇時には、主に36/155のdouble mutationを認めた。一方、telaprevir/Peg-IFN α 2a併用療法を行った8例では全例とも投与期間中、ウイルスは持続的に低下し、ウイルス変異は認めなかった。また、上記の14日間投与に引き続いて標準治療であるPegIFN α 2a/ribavirin併用療法が行われたが、治療後24週には、継続治療を受けたtelaprevir単独群ならびにtelaprevir/Peg-IFN α 2a併用群の全例において、HCV RNAは陰性となった。

これらの結果は、NS3-4Aプロテアーゼ阻害薬にPeg-IFNを併用することにより、NS3-4Aプロテアーゼ阻害薬に対する耐性変異ウイルスは抑制され、強力な抗ウイルス効果を発揮すること、また、こうした薬剤耐性変異ウイルスに対してPegIFN/ribavirin併用療法が有効であることを示している。

おわりに

難治性C型慢性肝炎に対するPeg-IFN/ribavirin併用療法の治療効果向上には、genotypeとHCV RNA量に従った画一された治療方針だけではなく、個々の症例の抗ウイルス療法への反応性を考慮に入れた治療期間や投与量の決定が必要である。また、telaprevir (VX-950)をはじめとしたNS3プロテアーゼ阻害薬は、genotype1型症例に対して強い抗ウイルス効果が期待できる。今後のgenotype1型C型慢性肝炎に対するtelaprevir/Peg-IFN (+ ribavirin)併用療法の大規模臨床試験の結果が待たれるところである。

文 献

- 1) Hayashi N, Takechara T: Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present and future. *J Gastroenterol* 41: 17-27, 2006.
- 2) 平松直樹, 林 紀夫: Peg-IFN/Ribavirin併用療法“難治性C型肝炎に対する治療効果”, コンセンサス肝炎患2007. 林 紀夫, 他編. 初版 日本メディカルセンター, 東京, 2007, 89-95.
- 3) Hiramatsu N, et al: Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007 (in press).
- 4) Sarrazin C, et al: Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 132: 1270-1278, 2007.
- 5) Kieffer TL, et al: Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 46: 631-639, 2007.