

「相談しなかった」を選ばれた方のみ

(1) 相談しなかった理由 (該当するもの全てに○)

- 1 解雇される心配があったため
- 2 希望しない配置転換をされる心配があったため
- 3 仕事上、偏見を持たれなくなかったため
- 4 報告・相談するまでも無いことと思ったため
- 5 周囲に心配をかけたくなかったため
- 6 その他 ( )

問 1 4 肝臓病に罹った後、以下の職場の制度を利用しましたか。(いずれか一つに○)

- 1 利用した
- 2 利用しなかった

「利用した」を選ばれた方のみ

(1) 利用した制度をご記入下さい。(該当するもの全てに○)

- 1 時差出勤制度
- 2 所定労働時間を短縮する制度
- 3 時間単位の休暇制度
- 4 失効半次有給休暇の積立制度
- 5 フレックスタイム制度
- 6 在宅勤務制度
- 7 試し慣らし出勤制度等
- 8 上記以外の治療目的の休暇・休業制度
- 9 その他 ( )

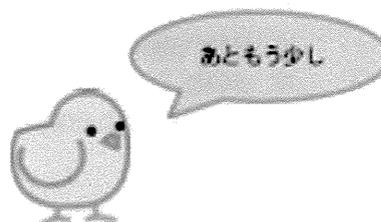
問 1 5 肝臓病に罹った後、あなた個人の収入、世帯年収は減りましたか。(各々いずれか一つに○)

(1) 個人の収入

- 1 減った
- 2 変わらない、もしくは増えた

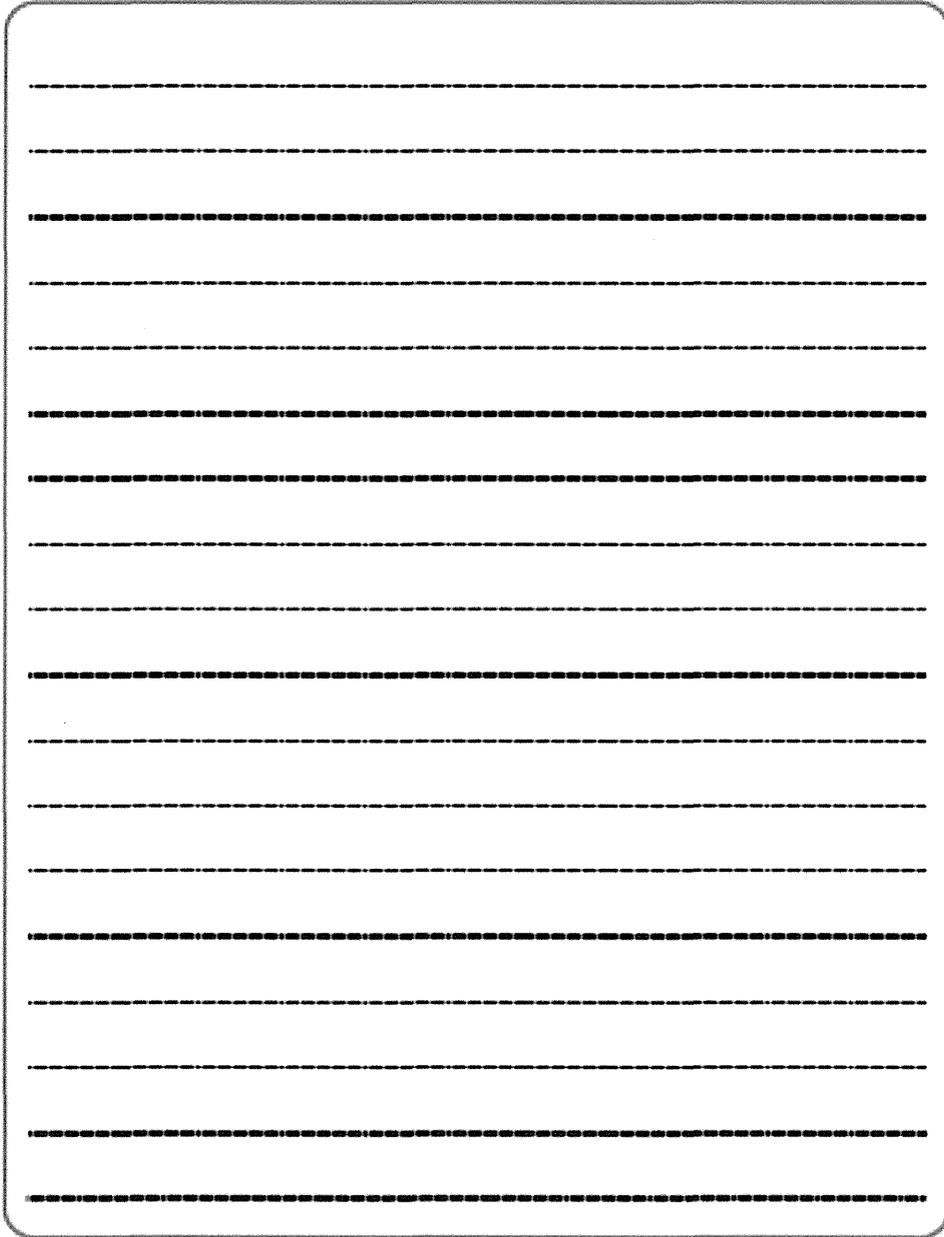
(2) 世帯の収入

- 1 減った
- 2 変わらない、もしくは増えた





問18 仕事をしながら通院治療を行う場合、医療機関別に求めたいことは何ですか。  
ご自由にご記入下さい。



ご協力いただきましてありがとうございました。  
大変お手数をお掛けいたしますが、肝疾患センター職員にお渡しいただくか  
2月末日までに同封の返信用封筒でご返送下さい。

### Ⅲ. 研究成果の刊行

## Ⅲ 治療編

# 1 C型肝炎の治療目標

### 要点

- C型肝炎ウイルス (HCV) はいったん感染すると自然排除されることは少なく高率に持続感染する。
- 持続感染の結果、慢性肝炎を発症し線維化の進展とともに高率に肝癌を発症し、しかも肝線維化が進展するほどそのリスクが高まることが明らかになっている。
- インターフェロンをはじめとした抗ウイルス治療により HCV が排除されれば発癌リスクを低減することが可能である。
- したがって、C型肝炎の治療の目標は HCV の排除と肝発癌抑止である。
- このためには、発癌リスクを正確に評価し、ウイルス排除の可能性から治療適応を考慮することが重要である。
- C型肝炎治療は急速に進歩しており、治療法の可能性を考慮することも重要である。

### Memo C型肝炎治療薬

C型肝炎に対する治療薬は、免疫機構を介してウイルス排除するインターフェロンやリバビリンが用いられてきた。しかし2011年ウイルスに直接作用する HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬が開発され、NS5A 阻害薬、NS5B プロテアーゼ阻害薬の開発が進んでいる。そのうえ、これら薬物の組み合わせによる治療も試みられており、高い治療効果が期待されている。

### はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) はいったん感染すると自然排除されることは少なく高率に持続感染する。その結果、慢性肝炎を発症し線維化の進展とともに高率に肝癌を発症し、しかも肝線維化が進展するほどそのリスクが高まることが明らかになっている。一方、原発性肝癌の多くを占める肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) の70~80%は、C型慢性肝疾患を背景肝に生じている。したがって、HCVの排除 (sustained viral response : SVR) が肝癌抑止には最も重要で、肝癌治療後の再発抑止にもウイルス排除は有効であると考えられている。一方、SVRが得られなくとも肝の炎症を鎮静化し、線維化の進展抑止することでも肝発癌リスクの減少が期待できる。

### I 肝線維化と発癌リスク

ALT上昇を伴うC型慢性肝炎では、肝の線維化進展とともに発癌リスクが上昇する。Yoshidaらの大規模な検討では、F1では発癌率が年率0.5%と低率であるのに対し、F2では2%、F3では5.3%、肝硬変であるF4に至っては7.9%と、段階的に上昇することが報告されている<sup>1)</sup>(図1)。したがって、肝発癌リスクの評価は肝生検により、線維化を正確に診断することが重要である。しかし、肝生検は、侵襲的な検査で、煩雑でリスクも

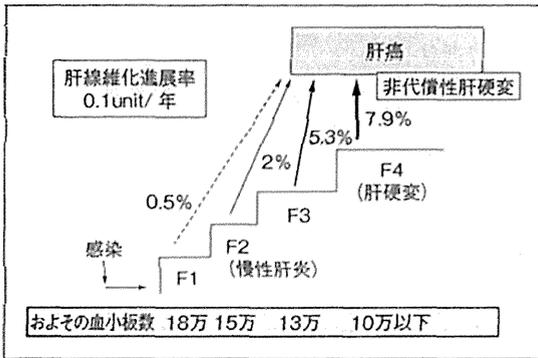


図1 C型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

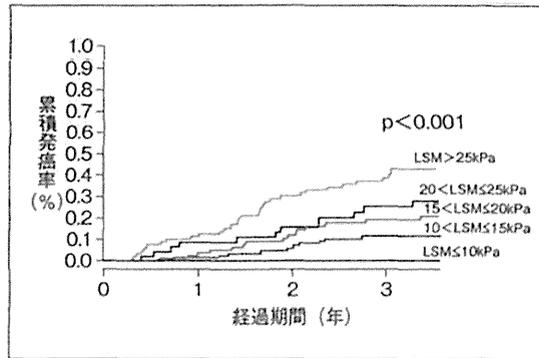


図2 FibroScanによる肝硬度と発癌率 (文献2より引用)

伴うことから、FIB-4やAPRIなど肝硬変判別式や血小板数などが代用されている。特に、血小板数は、肝線維化に伴う門脈圧の亢進による脾機能亢進により減少し、F3では12万以下、F4では10万以下となり、血小板数が肝線維化の指標とともに「発癌しやすさ」の指標となる。また、最近では、肝線維化を肝硬度として測定するtransient elastographyを応用したFibroScanなどの機器が開発されている。これによれば、肝硬度はkPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね12kPa以上となる。この数値が10kPa以下ではほとんど発癌しないが、10kPa以上では、3年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15では、約15%、15~20では約20%、20~25では約25%、25以上では約35%が3年間に発癌することが報告されている<sup>2)</sup>(図2)。われわれの検討でも、肝癌患者のうち66%が12.3kPa以上であるのに対し、非肝癌患者の97%がこの値以下であった(図3)。

II 肝線維化や発癌リスクに関連する宿主・ウイルス因子

HCV感染による肝線維化や発癌リスク因子について、ウイルス因子や宿主因子の検討がなされている。ウイルス因子の検討では、慢性肝炎・肝硬変・肝癌と病状の進行とともにHCVコア70番のアミノ酸変異が集積しR70Q/Hが肝発癌予測

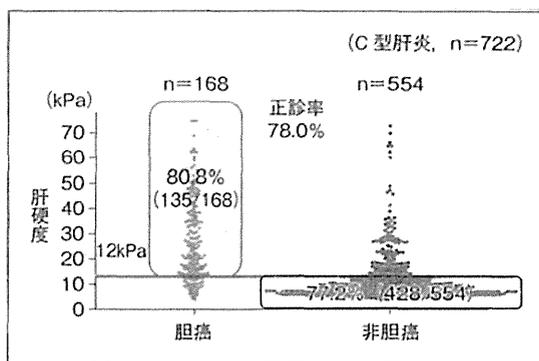


図3 FibroScanによる肝硬度と担癌率

因子であることがわれわれの検討から明らかになった。一方、宿主因子は網羅的ゲノムワイド関連解析(genome wide association study: GWAS)がなされ、*IL28B*に加え、*DEPDC5*<sup>3)</sup>や*MICA*<sup>4)</sup>などのSNPsとの関連が報告されている。われわれの検討では*IL28B*はHCV R70Q/Hと関連することが明らかになっている<sup>5)</sup>が、宿主因子である*IL28B*は生涯変化しないため、より自然排除/自然寛解しやすいHCVコア wild typeのHCVが排除された結果R70Q/Hが蓄積・残存した可能性を指摘している。

III 抗ウイルス療法による肝発癌抑止

慢性肝炎の原因であるHCVが排除することは肝発癌抑止の観点からも重要であることが報告さ

III 治療編

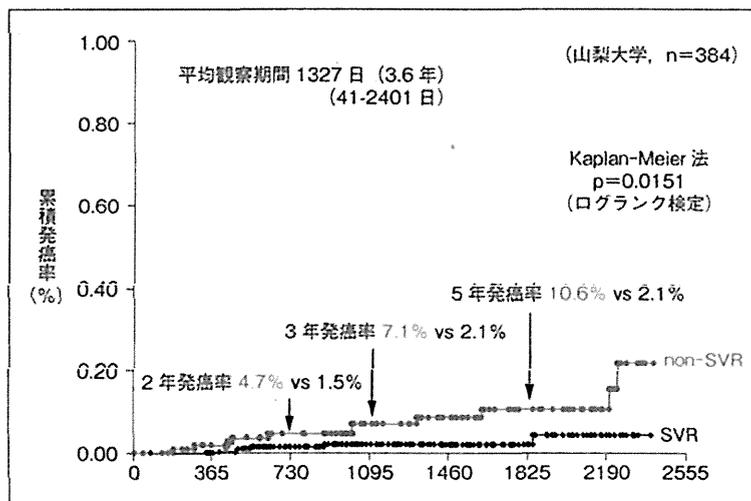


図4 PEG-IFN+RBV療法後の累積発癌率

れている。すなわち、インターフェロン (interferon: IFN) により、HCVが排除されると、肝の炎症が鎮静化し、肝線維化が改善することにより、肝癌の発生率が低下する。Yoshidaらは、国内の多施設共同研究として行われた2,890例のIHIT (Inhibition of hepatocellular carcinogenesis by interferon therapy) studyの結果として、肝発癌関連因子は、男性、高齢者、肝線維化進展、IFNによる治療なしであることを報告している。さらに、ウイルスが排除されると、平均観察期間4.3年間で、F0/1, 2, 3, 4の無治療群での年間発癌率が、それぞれ0.45, 1.99, 5.34, 7.88%であるのに対し、ウイルスが排除されると、それぞれ0.11, 0.10, 1.29, 0.49といずれの線維化ステージでも発癌率が低下し、発癌リスクはIFN未治療例に対し0.19と約1/5に低下することを報告している<sup>1)</sup>。

一方、ウイルスが排除されなくとも、ALTの正常化(生化学的著効)により肝発癌リスクがウイルス排除例と同等に低下することが上述の報告でなされており、肝関連死亡の減少により予後改善効果もあることが報告されている。またNishiguchiらは、C型肝炎患者に対する12~24ヵ月のIFN $\alpha$ 治療のち、中央値4.9年の観察の結果、肝発癌率がIFN投与で有意に低下したことを報告し、IFNにはウイルス排除のみならず肝発癌

抑制効果や予後改善効果もある可能性も指摘している<sup>6)</sup>。さらに、Cammaらは、肝硬変を含むC型肝炎患者4,614例のmeta-analysisの結果、IFN治療により発癌リスクは12.8%低下することを報告し、この効果は生化学的著効例で顕著であると報告している<sup>7)</sup>。したがって、IFN治療によるウイルス排除のみならず、肝機能正常化が肝発癌抑制効果をもたらすこと示している。さらにこれまでペグインターフェロン (PEG-IFN) + リバビリン (ribavirin: RBV) 療法が行われており、これによる発癌抑制効果も示されている。われわれの検討では、平均3.6年間の観察で、PEG-IFN+RBV療法でSVRが得られた患者の10年累積発癌率は2.1%で、SVRが得られなかった場合の10.6%に比して有意に抑制されていた(図4)。そのうえ、現在はgenotype 1のC型肝炎に対してはテラプレビル (telaprevir: TVR) を含めた3剤併用療法が行われ70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発癌抑制効果が期待される。また、C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス蛋白を直接標的とするSTAT-C (specific targeted antiviral therapy for hepatitis C) もしくはDAA (direct acting antivirals: DAAs) と呼ばれる薬物の開発が進んでおり、より一層高い治療効果が期待されるばかりではなく、副作用の多いIFNに対して

抵抗例もしくは不耐応例にも適応可能と考えられている。

#### Ⅳ 肝発癌リスクとウイルス排除の可能性

これまで、われわれはIFN治療開始時を起点とした391例で肝発癌リスクを評価した。この結果、肝発癌に関わる因子の多変量解析の結果は、65歳以上、男性、AFP $\geq$ 4.8、ウイルス排除が得られない(non-SVR)ことであり、肝発癌リスクを減弱するためにはウイルス排除がきわめて重要であることがあらためて検証された(表1)。しかし、この結果は、高齢者、男性、AFP $\geq$ 4.8の症例では、ウイルス排除とは独立した肝発癌危険群であることから、たとえウイルス排除がされても、肝発癌リスクが必ずしも減らないことを意味している。そこで、これら高危険群で、ウイルス排除がなされた場合にどの程度、発癌リスクが減弱するか、ウイルス排除がなされた群となされなかった群での経時的な発癌率を検討した。この結果は、男性やAFP $\geq$ 4.8以上群では、ウイルス排除されることで肝発癌リスクが有意差をもって減弱することが明らかになり、この集団では、IFN治療により積極的にウイルス排除を目指すことがきわめて重要であることが示された。しかし、65歳以上では、たとえウイルス排除がなされても肝発癌リスクは減弱せず、ウイルス排除後も注意深い肝癌サーベイランスが必要であることを示している。また、逆に65歳以上でのウイルス排除は、必ずしも肝発癌抑止にはならないことから、65歳以前にウイルス排除することが肝発癌抑止には重要であることが明らかになった(図5)。

一方、HCV排除の可能性は、現在標準治療とされる1型のPEG-IFN+RBV+TVR、2型ではPEG-IFN+RBV療法の成績は80%程度である。特に1型では治療効果予測因子の検討が詳細になされ、宿主因子として、年齢、性別、肝線維化・脂肪化、IFN感受性遺伝子変異すなわち、9番染色体上のIFN $\lambda$ 遺伝子近傍の*IL-28B*領域の

表1 PEG-IFN+RBV治療開始時を起点とした発癌に関わる因子(多変量解析)

	HR	95% CI	p
年齢 $\geq$ 65歳	9.5179	3.4892~25.9632	0.0000
男性	5.1991	1.6816~16.0743	0.0042
AFP $\geq$ 4.8	165.2700	5.3383~5116.6191	0.0035
Non SVR	4.9930	1.8192~13.7038	0.0018

Cox 比例ハザードモデル

1塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)<sup>8-10)</sup>、ウイルス因子として、HCV遺伝子の非構造領域(nonstructural region: NS)5A領域内のインターフェロン感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)<sup>11)</sup>やIFN/RBV耐性決定領域(interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR)<sup>12,13)</sup>のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と密接に関連することが報告されている<sup>14)</sup>。これらはPEG-IFN+RBV療法の治療効果を規定する因子として明らかになったが、TVRを併用する3剤併用療法の場合も、治療効果はPEG-IFN+RBV療法の治療効果ないしは、治療した場合に予測される治療効果と密接に関連するため、PEG-IFN+RBV療法の治療効果規定因子はPEG-IFN+RBV+TVR3剤併用療法の治療と関連する。すなわちPEG-IFN+RBV療法で治療中にいったんウイルスが検出感度以下に低下するも治療後にウイルスが再出現した、「relapser再燃」例ではPEG-IFN+RBV+TVRはきわめて高い治療効果が期待できる反面、PEG-IFN+RBV療法で一度もウイルスが検出感度以下に低下しない「無効」例でPEG-IFN+RBV+TVR療法でも治療効果はきわめて低い。したがって、PEG-IFN+RBV療法の治療成績を検証することはPEG-IFN+RBV+TVR療法の治療効果を予測するためにはきわめて重要である。実際に、高発癌リスク群であっても*IL28B* TTやISDR $\geq$ 2など宿主因子・ウイルス因子がともに良い集団ではきわめて高いウイルス排除が期待できる一方、発癌リスクが低いと考えられる、65歳未満、女性、AFP<4.8の集団のうち、*IL28B* TG+GGもし

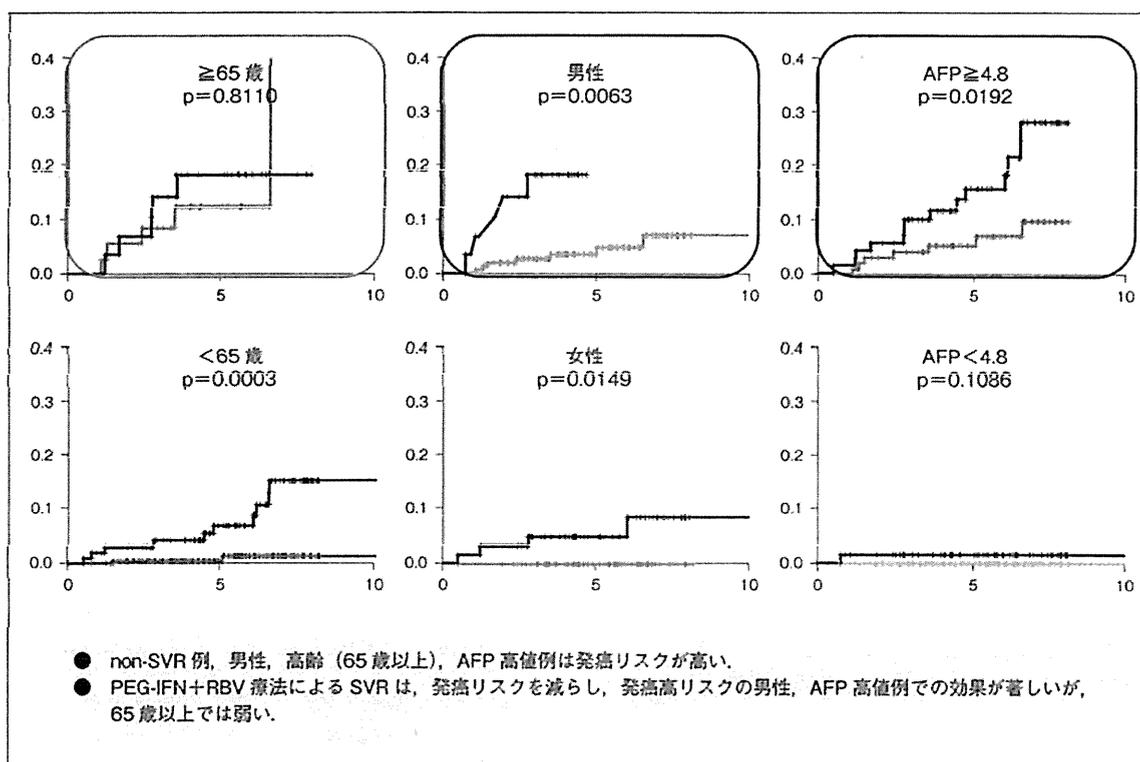


図5 ウイルス排除による発癌リスクの低減

くは ISDR 0 ないし 1 個変異の集団では, PEG-IFN+RBV では無効と予測され PEG-IFN+RBV+TVR 療法でも難治と予測される。したがって, これらは肝発癌リスクが低く, しかも現行治療では難治と予測されるため, 次世代治療への待機症例と考えることができる。

実際に PEG-IFN+RBV+TVR 療法の治療成績を (図 6, 7) に示す。われわれは発癌リスクと治療反応性を考慮して治療適応例を選択しているが, PEG-IFN+RBV+TVR 療法においても, PEG-IFN+RBV 療法と同様の治療効果予測因子が有用であることを示している。

## V C 型肝炎の進歩と治療法・時期の見極め

C 型肝炎の治療の目的は, HCV の排除と発癌抑制である。このためには, 発癌リスクを正確に

評価し, ウイルス排除の可能性から治療適応を考慮することが重要である。このためには肝線維化を正確に評価することが重要であるが, 現時点では FibroScan などによる線維化診断が最も正診率が高い。またウイルス排除の可能性をできる限り正確に評価することは重要である。しかしその一方, C 型肝炎治療は急速に進歩し, 現在副作用の少ない第二世代のプロテアーゼ阻害薬もわが国で認可された。この薬物は第一世代のプロテアーゼ阻害薬とは薬物耐性プロファイルが異なることから, TVR 耐性の HCV にも有効性が期待できる。また, IFN を用いない経口薬 (第二世代プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬) の治療レジメンも開発され, 世界に先行しわが国で認可実用化される可能性が高い。しかしこのレジメンでは第二世代プロテアーゼ阻害薬を用いることから, IFN+RBV+第二世代プロテアーゼ阻害薬による治療不成功例や, 第二世代プロテアーゼ阻害薬耐

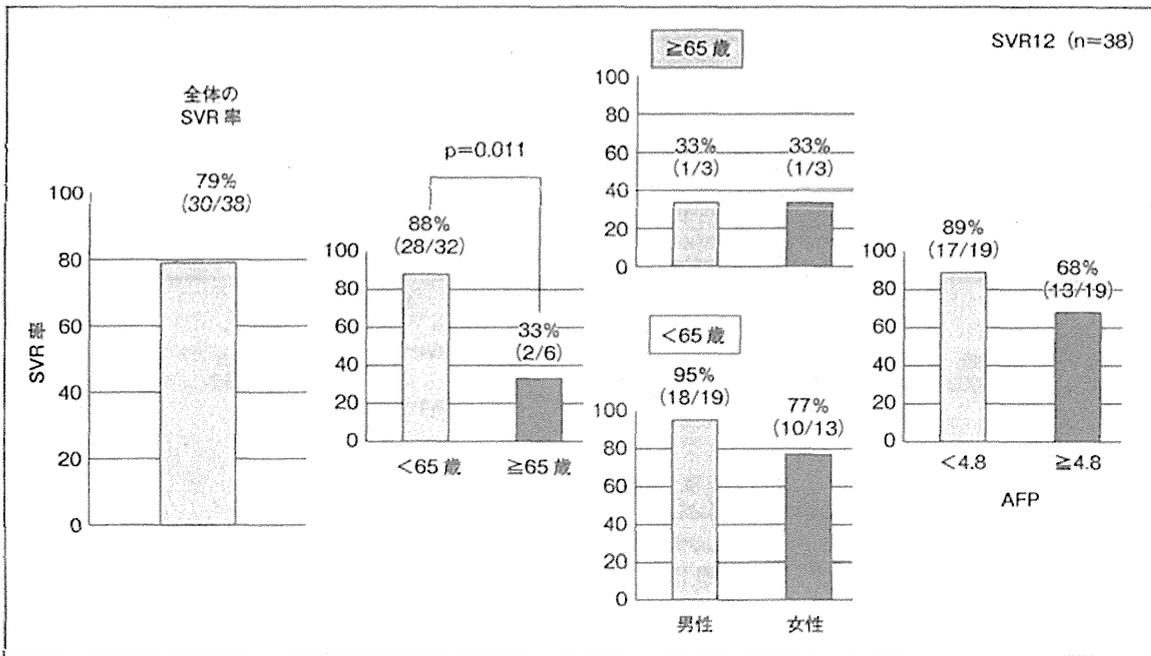
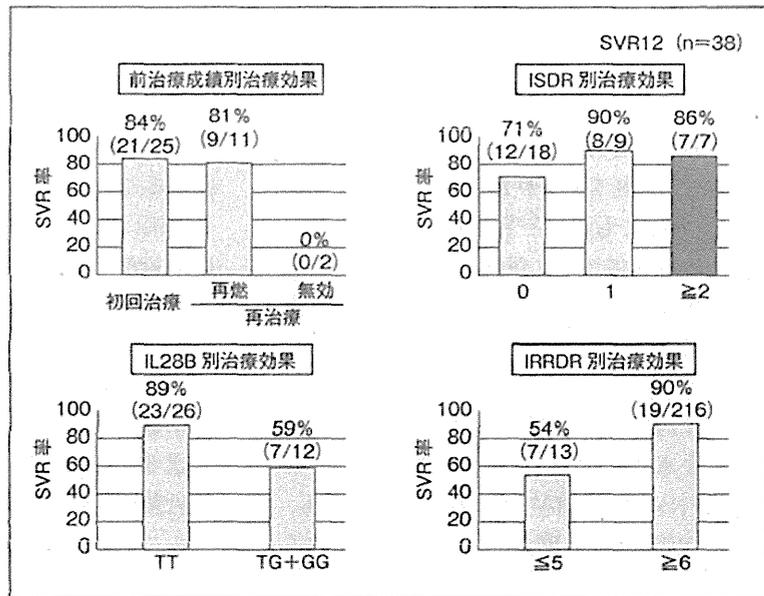


図6 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績(n=46)

図7 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績(n=46)



性別やNS5A耐性の自然獲得例では治療効果が期待できないなどの問題点も内在している。このほか、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害薬の開発も進み、薬物のさまざまな組み合わせが考案されている。したがって、われわれは、今後の治療法開

発状況や薬物耐性の獲得状況などを考慮することが重要である。その一方、患者の高齢化がすすむわが国では、発癌まで猶予のない症例が存在することも明らかであるため、発癌リスクや治療効果を十分に吟味して、治療法と治療時期を選択する

ことがますます重要になってくるとされる。

(坂本 稔・榎本信幸)

#### 文献

- 1) 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. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 2) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49 : 1954-1961, 2009
- 3) Miki D, Ochi H, Hayes N, et al. : Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 43 : 797-800, 2001
- 4) Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al. : Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 43 : 455-458, 2011
- 5) Miura M, Maekawa S, Kadokura, M, et al. : Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 6 : 386-396, 2012
- 6) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani H, et al. : Randomized trial of effects of interferon- $\alpha$  on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995
- 7) Cammà C, Ginuta M, Andreone P, et al. : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J Hepatol* 34 : 593-602, 2001
- 8) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009
- 9) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
- 10) Suppiah V, Moldvan M, Ahlenstiel G, et al. : IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
- 11) Enomoto N, Sukuma I, Asahina Y, 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* 334 : 77-81, 1996
- 12) El-Shamy A, Nagano-Fijii M, Sasase N, et al. : Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48 : 38-47, 2008
- 13) Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, et al. : Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. *Hepatology* 56 : 1611-1621, 2012
- 14) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 52 : 421-429, 2010

TVR使用は安全性が確立していないため、原則としてPEG-IFN+RBV併用療法を考慮するが、1型かつ高ウイルス量症例以外ではIFN $\alpha$ 製剤の自己注射やIFN $\beta$ 製剤も用いられる。

- ②発癌予防および肝癌再発抑止目的の治療：肝硬変でもIFNの少量長期療法で肝発癌予防効果が期待できる。またALT改善効果をめざし、グリチルリチン製剤(SNMC)やウルソデオキシコール酸(UDCA)も用いられる。
- ③肝硬変合併症の治療
- 1)肝硬変の主な合併症には、肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝細胞

癌(発癌)がある。このうち肝不全の主要兆候は、黄疸、腹水、肝性脳症である。

- 2)肝性脳症には分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤や脳症惹起因子である血中アンモニア濃度を低下させる目的でラクツロース/ラクチトールの経口投与を行う。
- 3)腹水・浮腫に対する利尿薬は抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)が第一選択であり、効果が不十分な場合はフロセミドを用いる。一方既存の利尿薬の効果が不十分な場合はソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬(トルバプタン)も使用可能である。

最近の話題

TVRは、貧血・皮疹・腎障害などの重篤な副作用が知られており、皮疹管理の観点から、皮膚科専門医と連携が取れる施設でないとならざる治療ができないなどの制約があった。しかし2013年9月に安全性が高まった第2世代のHCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であるSMVが認可され、今回改訂されたガイドラインで第一選択とされた。また、HCVに直接作用するDAAs(direct acting antivirals)の開発も進んでおり、本邦に多い1b型のHCVに対し、プロテアーゼ阻害薬と、HCV NS5A阻害薬2剤による経口薬のみの治療は年内に認可される見込みである。しかしDAAs製剤のみの治療は、薬剤耐性変異症例では効果が期待できないばかりか、不注意な使用により、薬剤耐性変異の獲得などの問題点があるため、薬剤耐性変異などの知識をもって治療に臨むことが必要となる。

ガイドライン活用のポイント

C型肝炎に対する治療は急速に進歩しており、今後IFNを用いない治療が主流になると予想される。ガイドラインはあくまでも現在使用可能な薬剤について記載しているに過ぎない。したがって治療にあたっては、治療法の開発状況を鑑み、肝発癌リスクと、予測される治療効果を適切に評価し、治療時期と治療法を十分検討することが必要である。

具体的処方

病型分類	処方例	ポイント
[治療方針] ウイルス排除の可能性がある場合には抗ウイルス療法を考慮し、困難な場合は肝発癌予防の治療を行う。		
▶初回治療		
i) 1型 a) 高ウイルス量 (5.0 log <sub>10</sub> /IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mL以上)	①ベクイントロン 体重に応じて1.5 $\mu$ g/kg $\times$ 1回/週, 24週間 +レベトール 体重60kg以下: 600mg/日 体重60~80kg: 800mg/日 体重80kg以上: 1000mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 24週間 +ソプリアード 100mg/日, 連日, 12週間 ソプリアードに代えてテラビックも使用可能 テラビック 2250mg/日, 連日, 12週間	1型かつ高ウイルス量症例では、治療効果に関連する、宿主因子であるIL28B遺伝子やウイルス因子であるISDRやコアアミノ酸70番の置換などを参考にして治療開始決定することが望ましい。 年齢、Hb値、性別、肝線維化の状態を考慮してTVRを含む3剤併用療法を行うことが困難と考えられる場合には、PEG-IFN $\alpha$ 2a(ベガス) + コベガスまたはPEG-IFN $\alpha$ 2b(ベグイントロン) + レベトールによる治療を行う。
3剤併用療法時のRBV, TVR減量の目安: 66歳以上の高齢者ではTVRは1500mgとし、RBVは200mg減量して開始。65歳以下であっても、下記のとおり減量開始を考慮する。		
開始時Hb値(g/dL)	RBV	TVR
14以上	通常用量	2250mgまたは1500mg
13~14未満	女性のみ200mg減量	女性のみ減量(1500mg)
12~13未満	200mg減量	減量(1500mg)
12未満	3剤併用療法の安全性は保たれていない	
b) 低ウイルス量 (5.0 log <sub>10</sub> /IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mL未満)	①スミフェロン 300~600万IU $\times$ 1回/日, 連日または3回/週, 24週間 ②ベガス 180 $\mu$ g $\times$ 1回/週, 24~48週間	
ii) 2型 a) 高ウイルス量	①ベクイントロン 体重に応じて1.5 $\mu$ g/kg $\times$ 1回/週, 24週間 +レベトール 体重60kg以下: 600mg/日	うつ病・うつ症状などの副作用が予測される症例・高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例にはIFN $\beta$ (フェロン) + RBV併用療法を選択することが望ましい。

肝・胆・膵疾患

病型分類	処方例	ポイント
▶ 肝硬変に対する治療 i) ウイルス排除(治療)を目的としたIFN治療		肝硬変では、ウイルス排除(治療)が望める場合はIFN治療を行い、困難な場合は肝発癌予防目的での治療を行う。
a) 1型高ウイルス量例	①ベグイントロン 体重に応じて1.0μg/kg×1回/週, 24週間 +レベトール 体重60kg以下: 600mg/日 体重60~80kg: 800mg/日 体重80kg以上: 1000mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 36週間	
b) 1型高ウイルス量例以外	①ベガシス 180μg×1回/週, 24~48週間	
ii) 発癌予防および肝癌再発抑制目的の治療	①または②, または併用 ①強力ネオミノファーゲンシー 60~80mL×3回/週, 静注 ②ウルソ 200mg×3回/日, 毎食後	
iii) 肝硬変合併症の治療	①リーバクト 1包×3回/日 またはリーバクトセリー 1個×3回/日 ②アミノレバン EN 50g×3回/日	血清アルブミン値を考慮してリーバクトを用いることで、発癌抑制や予後の改善が見込まれる。

### V-3 非代償性肝硬変

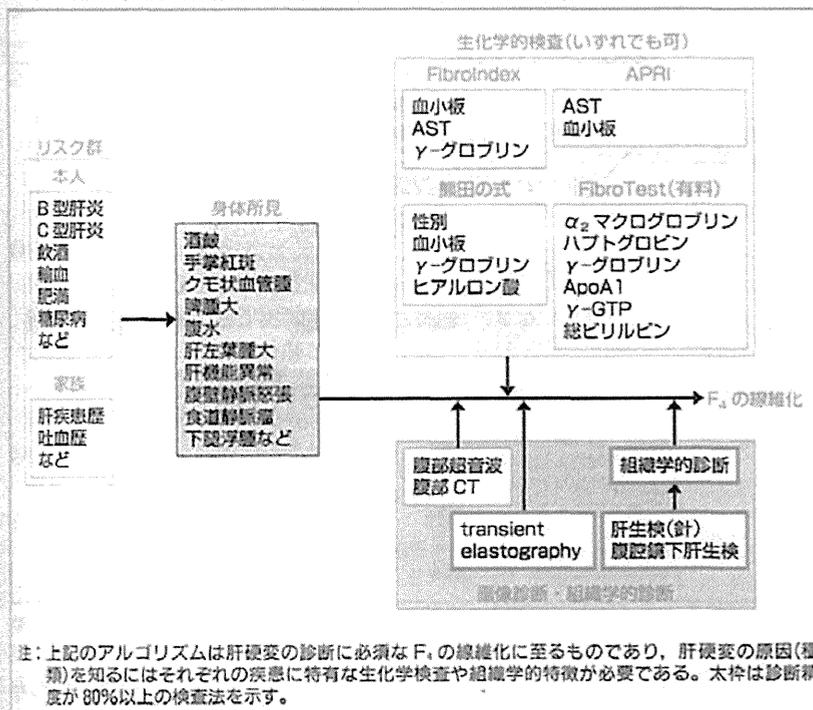
#### 肝硬変診療ガイドライン(2010)

山口大学医学部附属病院医療人育成センター准教授 瀬川 誠  
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学教授 坂井田 功

#### アルゴリズム

##### 肝硬変診断のアルゴリズム

肝線維化ステージはF<sub>0</sub>~F<sub>4</sub>に分けられ、慢性肝炎から肝硬変への進展は連続した変化のため、厳密に慢性肝炎と肝硬変を区別できない例もある。肝硬変の原因となる基礎疾患の有無を調べ、身体所見、画像、血液検査などから肝硬変を疑い、組織学的に確定診断を行う。FibroIndexなど、血液検査項目から肝線維化ステージを診断する式の有用性が報告されている。超音波を用いた肝硬度測定は、非侵襲的に肝線維化診断が可能で、病理組織学的線維化ステージと相関もある。



(「日本消化器病学会 編: 肝硬変診療ガイドライン, xviii, 2010, 南江堂」より許諾を得て転載)

## 第2章 C型肝炎の治療

### 3

### DAA 併用療法 (IFN based regimen)

#### ポイント

- C型肝炎ウイルス (HCV) に特異的効果を示す DAA (direct acting antiviral) 製剤が多数開発されつつある。
- 従来の標準治療であるペグインターフェロン・リバビリンとの併用でいくつかの臨床試験が進んでいる。
- 一方、現時点において併用可能な DAAs はプロテアーゼ阻害薬のみであるが、インターフェロン (IFN) が使用可能な初回治療例では、わが国では依然として第一選択である。
- IFN は薬剤耐性変異を生じにくく、すでに DAAs 耐性変異を有する HCV にも使用可能である。
- わが国では、現在 3 種の DAAs が使用可能であるが、適応や特徴を熟知し使い分けることが重要である。

#### はじめに

2011年にテラプレビル(telaprevir)がC型肝炎ウイルス(HCV)に対するDAA(direct acting antiviral)製剤の第一号としてペグインターフェロン(Peg-IFN)とリバビリン(RBV)との併用療法にてわが国で使用可能となり、2013年末にはシメプレビル(simeprevir)が同様のPeg-IFN/RBV併用療法で認可され、その優れた効果が明らかとなった。一方、2014年9月にいわゆるインターフェロン(IFN)フリー初となる経口DAA製剤のみの組合せ治療として、アスナプレビル(asunaprevir)とダクラタスビル(daclatasvir)の併用が認可された。現在急速に進歩しているC型肝炎の抗ウイルス治療においては、今後は治療効果のみでなく投薬の容易さ、短期間であることなどコンプライアンスを低下させない点も重要になってくることが考えられ、治療の主流は次第にIFNフリーになってくると予想される。一方で、これまで治療の中心であったIFNはDAAsと比較すると抗ウイルス効果は劣るものの、その使用については膨大な知見の集積があり、またDAAsと併用すると耐性が出現しにくいなどメリットも多い。特にPeg-IFN/RBV併用療法は長らくDAAs出現前の標

準治療法であり、現在の DAA 製剤の臨床試験はそのほとんどが Peg-IFN/RBV 併用を基準にして行われている。本稿では、前半Ⅰ, Ⅱにおいて Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われ、今後市場に登場する可能性のあるシメプレビル以降の DAAs について概説し、後半Ⅲ, Ⅳでわが国における投与の実際について述べてゆく。

## I 新規 DAAs の作用機序と各薬剤の特徴

### 1 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

#### 〈1〉シメプレビル (Simeprevir, TMV435 : ヤンセンファーマ) (図1)

2013 年末にわが国で Genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対して認可されたマクロサイクリックな環状構造を有する第二世代のプロテアーゼ阻害薬であり、米国、カナダ、ロシア、ヨーロッパなどでも認可されている。ちなみにシメプレビル以前のテラプレビル, boceprevir はリニア構造をとる第一世

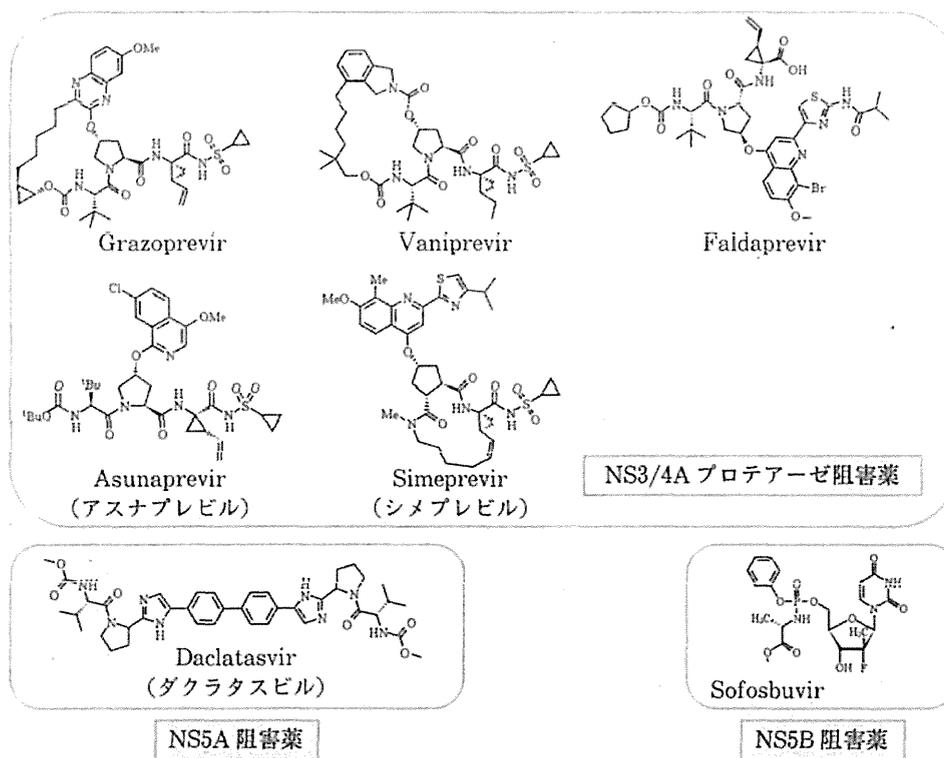


図1 Peg-IFN/RBV 療法との併用で臨床試験が行われている DAA 製剤  
各 DAA 製剤の化学構造式を示す。

DAA : direct acting antiviral, Peg-IFN/RBV : ペグインターフェロン/リバビリン

(筆者提供)

### 3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)

代プロテアーゼ阻害薬であり、第一世代と第二世代では薬剤耐性部位が異なる。HCV RNA は mRNA となって細胞内で HCV 蛋白前駆体が作られ、HCV 蛋白前駆体は自身の NS3/4A プロテアーゼによって切断されて各々の成熟した蛋白となる。他のプロテアーゼ阻害薬も同様であるが、シメプレビルはこの切断活性を阻害することにより、抗ウイルス活性を示す。多くの Genotype に対し抗ウイルス活性を有しており、Genotype 1, 2, 4, 5, 6 に効果がある。また、服薬が1日1回ですむなど飲み易さにおいても優れている。耐性変異に関しては、D168A/V が多く耐性も強いが、これに Q80R/K が加わることも多い (図2)<sup>1)</sup>。ただし、治療前に耐性を有することはほとんどなく、治療前のアミノ酸配列から耐性出現を予測するのは困難である。一方、薬剤を中止することで出現したこれらの変異は比較的速やかに野生型に戻ることが多い。

注意すべき点として、Genotype 1a において Q80K の変異が治療前に 30% 程度の症例に認められると報告されているが、この変異を有する場合に 85% 程度の著効率が 50 ~ 60% 程度に低下することが明らかとされており (図3)<sup>2)</sup>、AASLD (米国肝臓学会)、EASL (欧州肝臓学会) のガイドラインでは、Genotype 1a においては前もって Q80K の有無を測定するべきとされ、変異がある場合は治療が推奨されていない。わが国にもわずかに Genotype 1a の患者が存在するが、コマーシャル

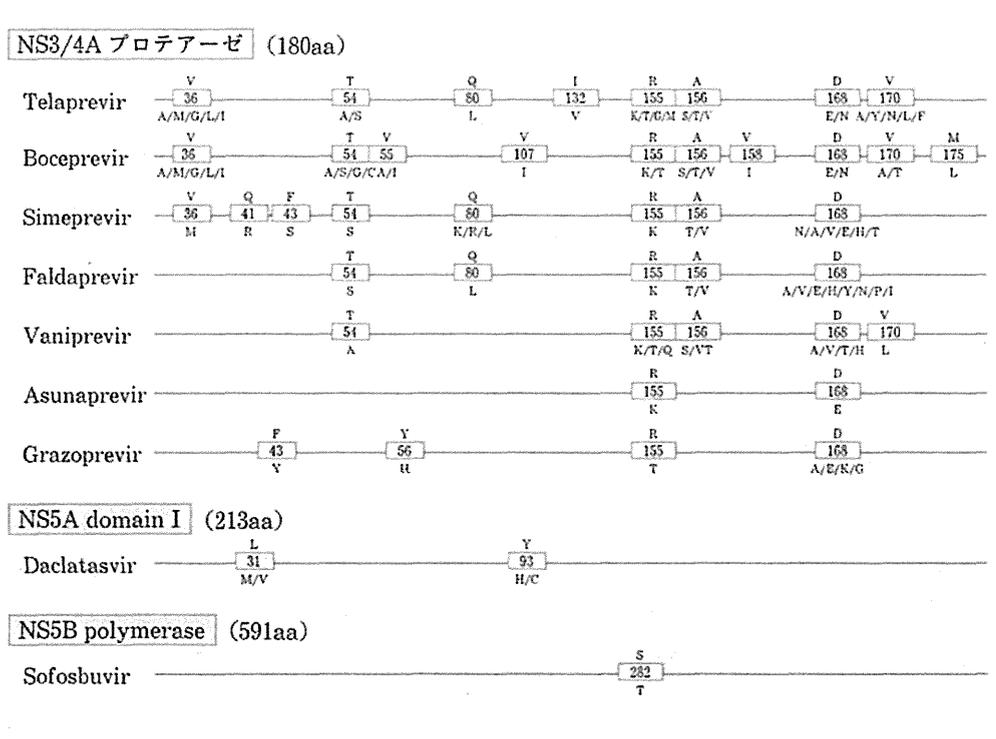


図2 各 DAA 製剤の耐性変異のパターン

各 DAA (direct acting antiviral) 製剤の薬剤耐性変異の部位とアミノ酸変異パターンを示す。ただし現在知られていない変異が耐性と関連する可能性はある。(文献1より一部改変)

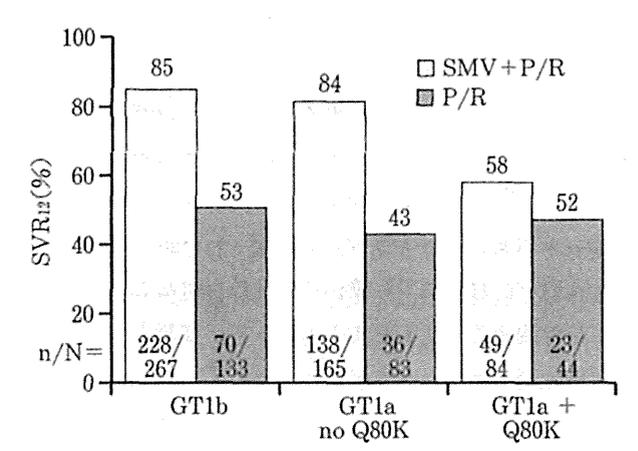


図3 シメプレビルと Peg-IFN/RBV 併用療法の Genotype 1a型と1b型 に対する治療効果

Genotype 1a型において約30%存在するQ80K症例では、治療効果が低い。  
 SVR12: 投与終了後12週時の著効率, SMV: シメプレビル  
 P/R: Peg-IFN/RBV, GT: genotype (文献2より一部改変)

ベースでQ80Kを測定する体制は確立されていない。

〈2〉バニプレビル (Vaniprevir, MK-7009: MSD) (図1)

2014年9月にわが国でGenotype 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療において、Peg-IFN/RBVとの併用にて認可されたばかりのNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であり、第二世代プロテアーゼ阻害薬に分類される。Genotype 1型のHCVに対する優れた抗ウイルス効果を示すが、耐性に関してはR155, A155, D168が耐性変異のホットスポットと報告されている(図2)。

〈3〉Faldaprevir (BI 201335: ベーリンガー) (図1)

やはりマクロサイクリックの環状構造を有する第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるが、HCVレプリコンでは幅広いGenotypeへの活性があり、Genotype 1, 4, 5, 6に対して有効である。半減期が長く、1日1回の投与でよい。Genotype 1型に対して特に臨床試験が進行しており、耐性変異としてはR155とD168がやや生じやすい(図2)。一方、シメプレビルで問題であった1a型のQ80K/Rに関しては、変異の有無と効果には明らかな関連がなく、変異を有していても効果があることが報告されている。

〈4〉アスナプレビル (Asunaprevir, BMS-650032: ブリストルマイヤーズ) (図1)

第二世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であり、Genotype 1型と4型に対して効果を示す。わが国ではダクラタスビルとの併用でIFNフリーの治療として最初に認可された経口製剤であるが、Genotype 1型においてPeg-IFN/RBVとの併用でも臨床試験が行われている。耐性変異は他のプロテアーゼ阻害薬同様にR155やD168などに生じやすいが、特にD168変異の耐性が問題となる。

### 〈5〉 Grazoprevir (MK-5172 : MSD) (図1)

Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎の治療に, Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われている NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるが, 1 型, 2 型, 3 型などの幅広い Genotype に効果があり, さらに薬剤耐性変異が生じにくい<sup>3, 4)</sup>, すなわち genetic barrier が高い特徴を有し, 第三世代のプロテアーゼ阻害薬ともいわれる。これまで boceprevir, テラプレビル (telaprevir), シメプレビル治療に対して出現した耐性変異 HCV にも高い効果を示す<sup>4)</sup>。特に R155K あるいは D168Y 変異をもつ HCV に対しても十分な効果がある。プロテアーゼ阻害薬は全般に 1 型では 1a 型が 1b 型より効果は劣ることが多いが, grazoprevir は特に 1a 型の抗ウイルス活性が改善されており, 1a の Q80K に対しても十分な効果があることが明らかとされている。

## 2 NS5A 阻害薬

### 〈1〉ダクラタスビル (Daclatasvir, BMS-790052 : ブリストルマイヤーズ) (図1)

Genotype 1 の C 型慢性肝炎に対してアスナプレビルと併用される経口製剤の一つとしてわが国で承認されている NS5A 阻害薬であるが, Peg-IFN/RBV との併用でも臨床試験が行われている。NS5A 阻害薬の作用機序に関しては, NS5A 蛋白そのものの機能が未だ完全に解明されていないことから, 明らかとは言えない。ただし耐性変異のホットスポットである L31 番と Y93 番は, NS5A 蛋白の 2 分子が小胞体上で NS5A domain I を介して 2 量体を形成するうえで要となる亜鉛結合部位の近傍に存在することなどから, NS5A 阻害薬が小胞体膜上における NS5A2 量体形成を阻害する可能性も示唆されている。一方, NS5A 蛋白のリン酸化状態を変えることにより抗ウイルス活性を示している可能性も考えられている。

阻害薬単剤としての効果は非常に高く, 幅広い Genotype に対して抗ウイルス活性を示す。薬剤耐性変異として, Genotype 1b に関しては L31, Y93 が知られているが, 注意すべき点として特に Y93 変異は日本人で 10 数%~30% が有することが知られており, 変異を有した場合, 効果が低下することが報告されている。また Y93 変異 HCV はプロテアーゼ阻害薬と異なり, ウイルス増殖力が保たれるため, 変異ウイルスが長く宿主の中にとどまることが報告されており, 懸念材料となっている<sup>5, 6)</sup>。

## 3 NS5B 阻害薬

### 〈1〉 Sofosbuvir (GS-7977 : Gilead) (図1)

NS5B ポリメラーゼとして開発された薬剤であり, ポリメラーゼによるウイルス伸長を抑制する。幅広い Genotype に対して有効であり, 経口製剤としての臨床試験も多いが, Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われ, ほとんどの Genotype, すなわち 1, 2, 3, 4, 5, 6 に対する検討が進んでいる。Genetic barrier が高く, NS5B の耐性変異としては S282T が唯一報告されている。一方, *in vitro* の実験で S282T にしても薬剤の効果は 2.4 ~ 18.1 倍程度抵抗性になるが, プロテアーゼ阻害薬における耐性が百倍から数千倍に低下するのと比べて耐性の程度は強くはない。

## II

### 国外におけるエビデンス

#### 1 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

##### 〈1〉シメプレビル (Simeprevir, TMV435 : ヤンセンファーマ)

海外では Genotype 1 型の初回治療症例に対する臨床第Ⅲ相試験 (QUEST-1, QUEST-2 study) と前回の Peg-IFN/RBV 治療に対する再燃例を対象とした PROMISE study が行われた。プロトコールはシメプレビル 150 mg/日, 12 週間 + Peg-IFN/RBV 12 ~ 36 週間で, SVR (sustained virological response) 率は QUEST-1 の 80%<sup>9)</sup>, QUEST-2 の 81%<sup>10)</sup>, PROMISE の 79%<sup>11)</sup> が報告されている。副作用として, 倦怠感, 頭痛, 掻痒感, 高ビリルビン血症, 皮疹が報告されているものの程度は軽く, 高ビリルビン血症以外はほとんどが IFN と RBV によるものと考えられている。高ビリルビン血症は, シメプレビルが細胞の薬剤代謝酵素チトクロム P450(CYP)3A やトランスポーターの活性を抑制するためであって肝障害に由来するものではなく, 重症化することはほとんどない。前述したように, 約 30% 存在する Q80K を有する 1a 患者においては効果が低下する (図 3)。

##### 〈2〉バニプレビル (Vaniprevir, MK-7009 : MSD)

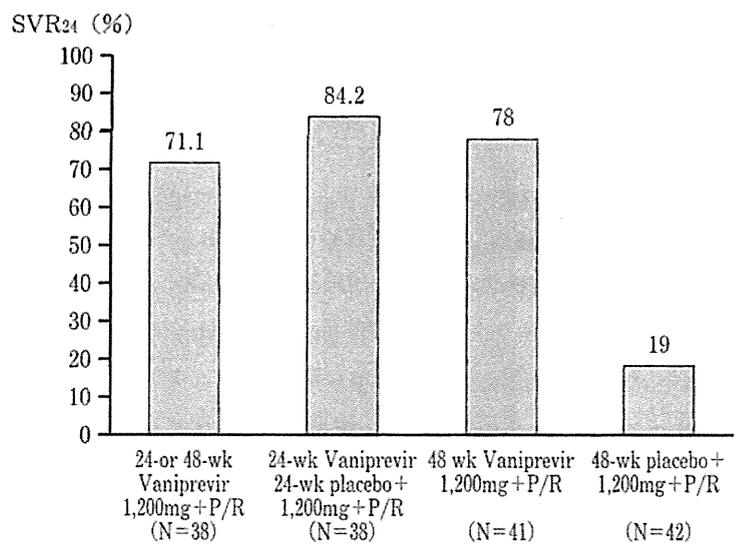
海外にて臨床第Ⅱ相試験が論文化されている。Genotype 1 型の C 型慢性肝炎を対象として, バニプレビル 300 mg を 1 日 2 回, 600 mg を 1 日 2 回, 600 mg を 1 日 1 回, 800 mg を 1 日 1 回で 4 週間投与し, 併用薬として Peg-IFN  $\alpha$ -2a と RBV を 48 週間投与するプロトコールで, 対照として Peg-IFN/RBV 48 週間 + プラセボ群が置かれた。RVR (治療後 4 週間でのウイルス検出感度以下達成率) は 75%, 78.9%, 63.2%, 77.8% であった。この期間での副作用はバニプレビル群では Peg-IFN/RBV とほぼ同等であったが, 嘔吐がバニプレビル群でやや多かった<sup>12)</sup>。

他に再治療症例を対象とした別の第Ⅱ相プロトコール (MK-7009-009) で, バニプレビル 600 mg + Peg-IFN/RBV を 24 ~ 48 週, バニプレビル 300 mg + Peg-IFN/RBV を 48 週, バニプレビル 600 mg + Peg-IFN/RBV を 48 週, Peg-IFN/RBV を 48 週行い, SVR 率はそれぞれ 71.1%, 84.2%, 78.0%, 19.0% と報告された (図 4)。わが国でも初回治療症例を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (MK-7009-043) などが行われたが, 日本は, 世界で初めてバニプレビル + Peg-IFN/RBV 併用療法が認可された。

##### 〈3〉Faldaprevir (BI 201335 : ベーリンガー)

Genotype 1 型高ウイルスの量の C 型慢性肝炎 (非肝硬変) の治療に, Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われ, 現時点では第Ⅲ相まで進んでいる。単独投与では R155K と D168V の変異が出現したが, Peg-IFN/RBV を併用することにより, ウイルス学的 breakthrough を大幅に減少することが可能であった。臨床第Ⅱ相の結果が論文化されているが, (Peg-IFN/RBV 3 日の lead in (LI) /faldaprevir 240 mg と Peg-IFN/RBV の 24 週間)  $\pm$  (Peg-IFN/RBV 24 週間 (faldaprevir 240 mg/LI), 初回治療例における (faldaprevir 240 mg と Peg-IFN/RBV の 24 週間)  $\pm$  (Peg-

### 3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)



**図4** バニプレビル(vaniprevir)と Peg-IFN/RBV 併用療法の Genotype 1 型に対する治療効果 (MK-7009-009)

非硬変肝のC型慢性肝炎患者を対象とした SVR24 のパーセントを示す。

SVR24 : sustained virological response24 (治療終了後 24 週時の著効率)

Peg-IFN/RBV : ペグインターフェロン/リバビリン

(文献 13 より一部改変)

IFN/RBV 24 週間 (faldaprevir 240 mg) のプロトコールで、SVR は全 24 週間のプロトコールで各々 81%, 93%, 全 48 週間で 96%, 92% と報告された (SILEN-C1 study)<sup>13)</sup>。Peg-IFN/RBV と比較して副作用の大きいものはないが、黄疸、嘔気など消化器症状が faldaprevir 群でやや多い傾向であった。前回の Peg-IFN/RBV 無効群を対象とした SILEN-C2 (第Ⅱ相)<sup>14)</sup>、初回例で faldaprevir 120 mg 12 週 + Peg-IFN/RBV と faldaprevir 120 mg 24 週 + Peg-IFN/RBV を比較した SILEN-C3 (第Ⅱ相) もなされた<sup>15)</sup>。

第Ⅲ相では初回治療症例における検討で、17%の線維化進展例を含む検討で、faldaprevir 120 mg 12 週, faldaprevir 240 mg 12 週, プラセボ + Peg-IFN/RBV 24 週という内容で、120 mg 群は 79% SVR, 240 mg 群は 80% の SVR であった。IL28B のメジャータイプでは 120 mg 群は 90%, 240 mg 群は 95% であった。中止したものは 4 ~ 5 % であり、重篤な副作用も 1 % 未満で、Peg-IFN/RBV のみの群と違いはなかった。これらの結果からは現時点では 120 mg と 240 mg の治療効果における違いは認められていない。

#### 〈4〉 Grazoprevir (MK-5172 : MSD)

Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎初回治療症例に対し、grazoprevir 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg の割り付けを行い、Peg-IFN/RBV 併用 12 週間、残りの 12 週間は Peg-IFN/RBV のみというプロトコールを行い (第Ⅱ相 003 試験), SVR24 は各々、86, 92, 91, 87% であった。