

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

平成 26 年度分担研究報告書

C 型肝炎治療法の変遷

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなった。

A . 研究目的

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなう。

B . 研究方法

アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法の国内第 3 相臨床試験結果について、論文および国際学会発表データ、製薬企業の公開データをもとに記述をおこなった。

C . 研究結果と考察

1) C 型肝炎の治療法の種類

C 型肝炎の治療法は大きく、進展抑止療法とウイルス駆除療法に大別される。表 1 進展抑止療法としては、ALT 値の低下と正常化を目指したウルソの内服治療、強力ミノファゲンの静注治療法、瀉血療法、IFN 少量長期投与方法などがある。瀉血療法は血中フェチリン値の高い症例で有効であり、ALT 値の低下とともに長期的には肝発癌抑止効果もあることが報告されている。IFN 少量長期投与方法とは、ALT 値と AFP

値の低下を指標として肝発癌の抑制を目指した治療法であり、主に高齢の C 型慢性肝炎患者等でウイルス駆除が難しい症例に対しておこなわれている。

一方、B 型肝炎ウイルスとは異なり、C 型肝炎ウイルスは抗ウイルス治療法により体内からのウイルス排除、駆除が可能である。1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後わが国でも C 型肝炎の治療法として抗ウイルス剤であるインターフェロン (IFN) 治療が広くおこなわれてきた。その当時の C 型肝炎に対する IFN 治療は従来型 IFN であり、HCV 感染者全体の約 30% と限定的であったが、その後、HCV 遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化 stage などの宿主要因により治療効果が大きくなるのが 1990 年代後半には明らかとなった。

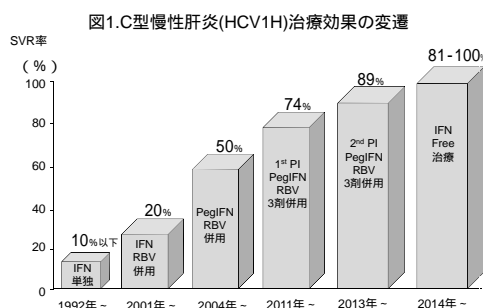
2000 年代には週 1 回の持続型のペグインターフェロン (PegIFN) と抗ウイルス剤であるリバビリン (RBV) を併用することで難治例に対しても、ある程度の治療効果が得られることが明らかとなり、2004 年以後は PegIFN/RBV 併用療法が C 型肝炎治療の主流となった。いわゆる難治例と言われている HCV1 型高ウイルス例での各種 C 型慢性肝炎治療法での著効 (Sustained

Viral Responder:SVR) 率いわゆるウイルス駆除率を図1に示す。1992年当時のSVR率は10%以下であったが、2001年から抗ウイルス剤であるリバビリン(RBV)との併用で20%、2004年以後はPegIFNとRBVの併用で50%、HCVに特異的な第一世代の抗ウイルス剤(Direct acting Antiviral Agents :DAA s)であるテラプレビル(TVR)とPegIFNとRBVの3剤併用で74%、第二世代のシメプレビル(SMV)とPegIFNとRBVの3剤併用で89%にまで上昇し、

さらにIFNを用いない内服薬(DAA s)を組み合わせたIFNフリー治療法で80%から100%のSVR率が期待されるまでにC型肝炎の治療法は進歩してきた。今後のC型肝炎の治療法は、副作用が軽く有効性の高いIFNフリー治療法が主流となる。IFNフリー治療法の代表的なものとして、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスビル併用療法について概説する。

表1.C型肝炎治療法の変遷

- 1.進展抑制療法
 - 1-1.ウルソ
1957年- 150mg, 2007年- 600-900mg
 - 1-2.強力ミノファゼン(SMMC)
1948年、1979年 慢性肝疾患に40cc、1994年-100cc
 - 1-3.瀉血療法(2006年)
 - 1-4.IFN少量長期療法
- 2.ウイルス駆除療法
 - 2-1.従来型のインターフェロン
(IFN α : スミフェロンなど、IFN β : フェロン、1992年)
 - 2-2.ペグインターフェロン
ペガシス(40kD) 2003年、ペグイネトン(12kD) 2004年
 - 2-3.リバビリン(RBV)
(レボール 2001年、コペガス 2007年)
 - 2-4.ペグインターフェロン(PegIFN)+リバビリン(RBV)併用療法
ペグイネトン(12kD) /レボール併用療法 2004年
ペガシス(40kD) /コペガス併用療法 2007年
 - 2-5.DAA治療
 - 2-5-1.DAA+IFNベース
 - 2-5-1-1.テラプレビル(TVR)+ペグイネトン+レボール3剤併用療法 2011年(HCV1型に対して)、2014年(HCV2型に対して)
 - 2-5-1-2.シメプレビル(SMV)+ペグインターフェロン+リバビリン3剤併用療法 2013年(HCV1型に対して)
 - 2-5-1-3.パニプレビル(VPV)+ペグイネトン+レボール3剤併用療法 2014年(HCV1型に対して)
 - 2-5-2.DAA+IFNフリー
 - 2-5-2-1.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法 2014年(HCV1型に対して)
 - 2-5-2-2.ソホスビル/リバビリン併用療法 2015年(HCV2型に対して)
 - 2-5-2-3.レジパスビル/ソホスビル併用療法 2015年予定(HCV1型に対して)



ダクラタスビルは、C型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤として初めて開発され臨床応用されたHCV-NS5A阻害剤で1回60mgを1日1回経口投与する。一方、アスナプレビルはテラプレビルやシメプレビルと同様、HCV-NS3-4A領域をターゲットとしたプロテアーゼ阻害剤であり、成人にはアスナプレビルとして1回100mgを1日2回経口投与する。(図2)

2) アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の治療成績とその特徴

IFNを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者、ならびにIFNを含む治療法で無効となった患者を対象としたダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の国

内第3相臨床試験が先行して行われ、その結果を受け2014年7月に保険認可、同年9月から使用可能となった。引き続きIFN適格の未治療患者ならびにIFNを含む治療法で再燃となった患者を対象とした国内第3相臨床試験も終了し、2015年3月にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の適応拡大される予定である。

国内第3相臨床試験によると、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法24週治療でのIFN(+RBV)療法不耐容または不適格例群それぞれのSVR24(治療終了24週目のウイルス陰性化率)は80.5%(70/87)、87.4%(118/135)、初回治療例のSVR12は89.1%(106/119)、前治療再燃例では95.5%(21/22)と報告されている。(図2)(文献1)(文献2) また、IFN(+RBV)療法不耐容または不適格例群を対象として背景因子別に治療成績をみると、まずIFNの治療効果に大きく影響を与えるIL28B遺伝子多型では、TT群とTG/GG群におけるSVR24はそれぞれ84.8%、84.3%で治療効果に差はみられなかった。また、年齢層別でも65歳未満は81.2%(108/133)、65歳以上は89.9%(80/89)、性別でも男性83.1%(64/77)、女性85.5%(124/145)、開始時のHCV RNA量別でも800K未満では93.9%(31/33)、800K以上では83.1%(157/189)と差がなく、肝硬変無し(慢性肝炎)では84.0%(168/200)、肝硬変90.9%(20/22)など治療効果は同等であった(図3)(文献1)。なお、海外の臨床試験によるとGenotype 1aでは治療効果が減弱することが確認されSVRは22.2%(2/9)と報告されている(文献3)。

ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の副作用として、最も多いのは鼻咽頭炎で、次いでALT上昇、頭痛、AST上昇、発熱、下痢と報告されている。Grade 3/4のAST上昇、ALT上昇は、それぞれ7.2%(16例)、5.4%(12例)に見られ、その為の投与中止例は10例(4.5%)と報告されており、本併用療法中は注意深くAST、ALT

値をモニタリングする必要がある(文献1)。また、非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、その安全性も確認されていない。ChildB,Cの肝硬変患者に対する薬物動態検査では、アスナプレビルの血中濃度が著明に上昇することが確認されており(文献4)、安全性の観点からも非代償性肝硬変症例では本併用療法を行うべきではない。

ダクラタスビル、アスナプレビルは、CYP3A4の誘導薬または阻害薬、OATPの阻害薬、治療域の狭いCYP2D6の基質との併用によってダクラタスビル、アスナプレビルまたは併用薬の血中濃度が低下ないし上昇する可能性があり、これらの薬剤は併用禁忌とされている。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の適応を考える上で、併用禁忌薬、併用注意薬を事前に確認する必要がある(文献4)(文献5)。

図2.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療法と治療成績(国内開発試験)

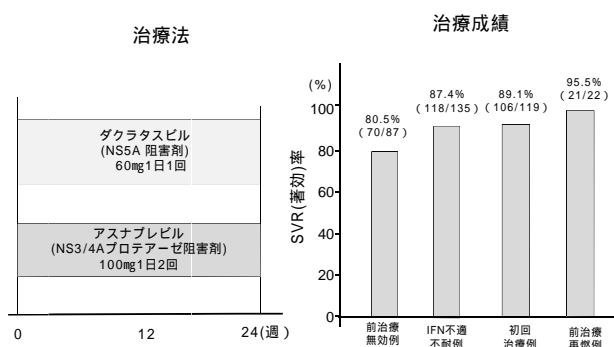
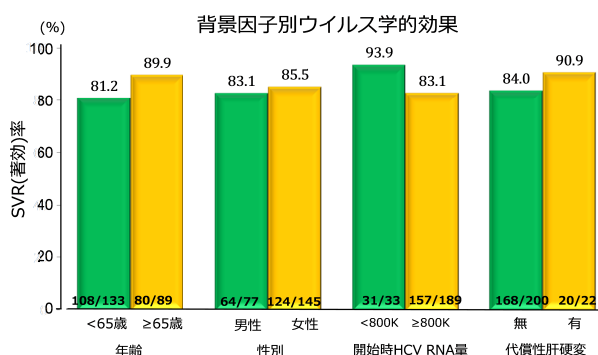


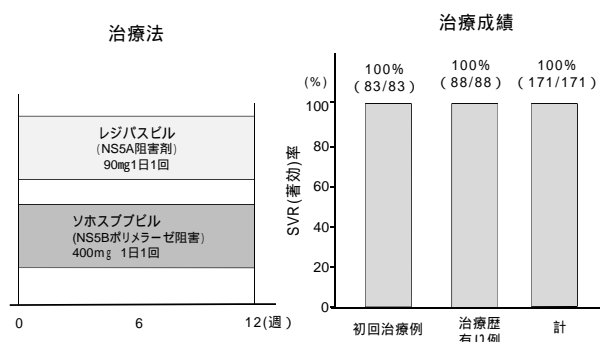
図3.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療成績(国内開発試験)



3) レジパスビル/ソホスブビル併用療法の治療成績とその特徴

ソホスブビル (SOF) は核酸型ポリメラーゼ阻害薬で 1 日 1 回 400 mg、レジパスビル (LDV) はダクラタスビルと同様の NS5A 阻害薬で 1 日 1 回 90mg 投与をおこなう。(図 4) 海外では既に HCV ジェノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎治療として、レジパスビル 90mg とソホスブビル 400mg を含有した配合薬であるレジパスビル/ソホスブビルが既に承認され使用されており、わが国でも、2015 年の後半にその配合剤の承認が予定されている。レジパスビル/ソホスブビル併用療法のジェノタイプ 1 型患者 341 例による国内第 3 相臨床試験では、未治療患者の 100% (n=83/83) が、また治療歴のある患者の 100% (n=88/88) が SVR12 を示し、合わせて 171 例中 171 例全員で HCV が排除されたことが報告された。(図 4) (文献 6) また レジパスビル/ソホスブビルにリバビリンを併用した患者では、未治療患者の 96% (n=80/83) および治療歴のある患者の 100% (n=87/87) が SVR12 を示したと報告している。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者での SVR12 は 99% (n=75/76) であったという。主な有害事象は鼻咽頭炎 24.9%、頭痛 6.3%、倦怠感 5.3% などの軽度なものであったと報告されている (文献 6)。

図4. レジパスビル/ソホスブビル併用療法の国内開発試験成績
C型肝炎ジェノタイプ1 (肝硬変含む)



参考文献

- [1] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- [2] Chayama K, Suzuki F, Suzuki F et al. All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naive Japanese Patients Chronically infected with HCV Genotype 1b: Results from a Phase 3 Study. *Hepatology* 2014 ; 60: 1135A
- [3] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012; 366: 216-24.
- [4] スンベプラカプセル インタビューフォーム. プリストルマイヤーズ株式会社, 2014.
- [5] ダクルインザ錠 インタビューフォーム. プリストルマイヤーズ株式会社, 2014.
- [6] Mizokami M, Takehara T, Yokosuka O, et al. 100% SVR12 in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks: Results From a Multicenter Phase 3 Study. *Hepatology* 2014; 60: 1130A.

D. 研究発表

論文発表

- [1] Bae SK, Yatsunashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res*. 2014 Oct; 44(10): E267-72.

- [2] Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.
- [3] Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662
- [4] Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.
- [5] Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol.* 2014 May;2(3):349-355.
- [6] S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, H Yatsushashi. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine.* accept: 2014.7.27.