

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H	Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C	J Gastroenterol Hepatol	30 (2)	321-8	2015
Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Goto H	Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C	J Gastroenterol Hepatol	30 (1)	178-83	2015
Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Suzuki K, Yamada H, Takai H, Sugiyama H, Yukitake J, Inoue T, Ohashi K, Hata H, Hamajima N, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, <u>Yoshioka K</u>	The NAFLD Index: A Simple and Accurate	Rinsho Byori	63	32-43	2015
Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Muraio M, Nakano N, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, <u>Yoshioka K</u> .	Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C	World J Gastroenterol	20 (5)	1289-1297	2014
Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, <u>Yoshioka K</u> , Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatol Res	44 (9)	983-992	2014
川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅 敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、福井愛子、 <u>吉岡健太郎</u>	C型肝炎治療困難例に対する瀉血療法、IFN-β療法、脾摘/PSE後のPeg-IFN療法の検討	消化器内科	58 (3)	405-412	2014
高川友花、川部直人、橋本千樹、原田雅生、村尾道人、新田佳史、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅 敏樹、中岡和徳、大城昌史、 <u>吉岡健太郎</u>	C型肝炎硬変に合併した多発肝MALTリンパ腫の1例	肝臓	55 (5)	274-283	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, Imazeki F, Honda K, Yamasaki K, Miyanishi K, Taniguchi E, Kakuma T, Kato J, <u>Seike M</u> , Yokosuka O, Ohira H, Sata M.	Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrients on prognosticators in HCV-infected patients: a multicenter randomized controlled trial.	Mol Med Rep.	11 (3)	2159-66	2015
Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, <u>Seike M</u> , Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M.	The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey.	J Gastroenterol			2014
Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, <u>Seike M</u> , Ueno Y, Kumada H.	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatol Res	44	983-992	2014
Shakado S., Sakisaka S., Okanoue T., Chayama K., Izumi N., Toyoda J., Tanaka E., Ido A., Takehara T., Yoshioka K., Hiasa Y., Nomura H., <u>Seike M.</u> , <u>Ueno Y.</u> , Kumada H.	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatology Research	44 (9)	983-92.	2014
Ninomiya M., <u>Ueno Y.</u> , Shimosegawa T.	Application of deep sequence technology in hepatology.	Hepatology Research	44 (2)	141-8	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 K. L., Dvory-Sobol H., Ishizaki A., Omote M., Brainard D., Knox S., Symonds W. T., McHutchison J. G., Yatsunami H., Mizokami M.	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	Journal of Viral Hepatitis	21 (11)	762-8	2014

## V. 研究成果の刊行物・別刷

# 治療薬 ハンドブック



薬剤選択と処方のポイント

# 2014

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝  
乾 賢一 / 林 昌洋

じほう

# 治療薬ハンドブック2014

薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,400円(税別)

---

平成20年1月25日	2008年版発行	平成24年1月15日	2012年版発行
平成21年1月30日	2009年版発行	平成25年1月15日	2013年版発行
平成22年1月15日	2010年版発行	平成26年1月15日	2014年版発行
平成23年1月15日	2011年版発行		

---

監修 たかく ふみまる 高久 史麿  
編集 ほり まさつぐ すがの けんたろう かどわき たかし 堀 正二・菅野健太郎・門脇 孝  
いぬい けんいち はやし まさひろ 乾 賢一・林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 株式会社 じほう

101-8421 東京都千代田区猿樂町1-5-15 (猿樂町SSビル)

電話 編集 03-3233-6361 販売 03-3233-6333

振替 00190-0-900481

<大阪支局>

541-0044 大阪府中央区伏見町2-1-1 (三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

---

©2014 組版 (株)ピーコム・凸版印刷(株) 印刷・製本 凸版印刷(株)

Printed in Japan

訂正・追加等の情報は弊社ホームページ (<http://www.jiho.co.jp/>) に掲載予定です。

本書の複写にかかる複製、上映、譲渡、公衆送信(送信可能化を含む)の各権利は株式会社じほうが管理の委託を受けています。

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

万一落丁、乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN 978-4-8407-4519-2



## 2014 Update

- ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による「平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン」が公表
- C型慢性肝炎治療薬シメプレビル「ソブリアード」がわが国で世界初となる製造販売承認を取得し、期待される

## 治療薬使用のポイント

- ▶ B型肝炎：若年は drug free, 最終的にはHBs抗原陰性化を目指してインターフェロン(IFN)単独治療あるいはエンテカビル(ETV)/IFNのsequential療法を基本とする
- ▶ B型肝炎：中高年は、B型肝炎ウイルスDNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指してETVを長期投与あるいはETVとIFNを使用し、HBs抗原陰性化を目指す
- ▶ B型肝炎：ラミブジン(LAM)およびETV耐性株に対しては、LAM/アデホビル(ADV)併用療法を基本とする
- ▶ C型肝炎：初回治療・Genotype 1・高ウイルス量の難治例はPEG-IFN/リバビリン(RBV)/テラプレビル(TVR)の3剤併用療法が第一選択となる
- ▶ C型肝炎：RBV併用非適応例や無反応例のなかで肝発癌リスクの高い症例はIFN長期投与が選択肢となる

## 基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎、肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり、慢性肝炎から発癌する場合もある。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし、わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり、ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また、C型肝炎に関しても同様にインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているた

め、HCV RNA 陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎沈静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く、ALT値も高く、病期の進展が速い。また、HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(seroconversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多いが、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらseroconversionし肝炎は沈静化するため、自然経過でseroconversionする可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性の高い症例が治療対象となる。

C型慢性肝炎治療も同様で、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第1の治療目標はHCV RNAを陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第2の目標はHCV RNA量やALT値を持続的に低値安定化させることとなる。

## 治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法・PEG-IFN/リバビリン/テラプレビル併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外の治療としてはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝庇護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

## 治療薬の使用にあたって

2013年に厚生労働省ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班から発表された平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドラインを示す(表1~4)<sup>1)</sup>。

### (1) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回治療・Genotype 1・高ウイルス量の難治例はPEG-IFN/RBV/TVRの3剤併用療法が第一選択となる
- ・PEG-IFN/RBV/TVR併用療法は高い治癒率が期待される反面、貧血・皮疹・腎機能障害・薬剤耐性の副作用に注意を要する
- ・PEG-IFN/RBV/TVR併用療法中の高度貧血への対策としては、Hb絶対値



表1 平成25年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0Log IU/mL 300fmol/L 1Meq/mL 以上	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b(ペグイントロン) (24週間) +リバビリン(レベトール) (24週間) +テラプレビル(テラビック) (12週間)	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b(ペグイントロン) +リバビリン(レベトール) (24週間) インターフェロン $\beta$ (フェロン) +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 5.0Log IU/mL 300fmol/L 1Meq/mL 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロン $\alpha$ -2a(ペガシス) (24~48週間)	インターフェロン(8~24週間) ペグインターフェロン $\alpha$ -2a(ペガシス) (24~48週間)

※ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与する宿主側の因子である *IL28B* の遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR および Core 領域 aa70) などを参考にして、治療の開始を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、テラプレビルを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、インターフェロン+リバビリン併用療法を選択する

※ Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例, 高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはインターフェロン $\beta$ +リバビリン併用療法を選択することが望ましい

熊田博光：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(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班, 平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン, 2013より一部改変

表2 ペグインターフェロン $\alpha$ 2b+リバビリン+テラプレビル 三剤併用療法の年齢, ヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

66歳以上の高齢者についてはテラプレビルを1,500mgとし, リバビリンを200mg減量して開始する

65歳以下であっても, 下記のとおり, Hb値などを考慮して開始する

開始時Hb値(g/dL)	リバビリン	テラプレビル
14.0以上	通常用量	2,250mgまたは1,500mg
13.0~14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量(1,500mg)
12.0~13.0未満	200mg 減量	減量(1,500mg)
12.0未満	三剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたりバビリンおよびテラプレビルの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって, 年齢・体重, 肝線維化の状態などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある

熊田博光：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(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班, 平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン, 2013より一部改変

表3 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性 <sup>a)</sup>	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	①ペグインターフェロンα-2a(48週)またはインターフェロン長期投与 <sup>b)</sup> (24~48週) ・HBV DNAが7 log以上の症例は、エンテカビルの先行投与を考慮する <sup>c)</sup> ・線維化進行例(血小板15万未満or F2以上)には、最初からエンテカビル ②エンテカビル <sup>d)</sup>
HBe抗原陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	①ペグインターフェロンα-2a(48週) ・HBV DNAが7 log以上の症例は、エンテカビルの先行投与を考慮する <sup>c)</sup> ・線維化進行例(血小板15万未満or F2以上)には、最初からエンテカビル ②エンテカビル <sup>d)</sup>
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	①エンテカビル <sup>d)</sup> (代償性・非代償性) ・HBV DNA量が2.1 log以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも治療対象となる

a) HBe抗原陽性者は、6~12カ月間経過観察し自然経過でHBe抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療も考慮

b) インターフェロン自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する

c) 高ウイルス量(7 log以上)の症例は、インターフェロンの効果は限定的であるため、まずエンテカビルを投与しウイルス量を十分に抑制した後にインターフェロンへの切り替えも考慮する

d) HIV合併症例は、エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、エンテカビルは原則として使用すべきでない。したがってエンテカビル開始時にはインフォームドコンセントを取得したうえでHIV抗体の測定を行うことが望ましい

熊田博光：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(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班，平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2013より一部改変

および減少量の両方を考慮したRBV早期減量を基本とする。さらに、Hb値からみたRBVとTVRの両薬剤減量開始の目安も提示されている

- ・ Genotype 1の前治療PEG-IFN/RBV再燃例へのTVR併用療法の治療効果が極めて高い(治療率88%)が、前治療無効例のなかでも特にNull responder(投与前値から投与開始12週時のHCV RNA減少量が2Log IU/mL未満)ではTVR併用療法の治療効果が低い
- ・ RBV併用非適応例や無反応例のなかで肝発癌リスクの高い症例は肝発癌抑制を目的としたIFN長期投与が選択肢となる

表4 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	①エンテカビル <sup>a)</sup> ②ペグインターフェロン $\alpha$ -2a(48週)またはインターフェロン長期投与24~48週) ・ Genotype A, Bではインターフェロンの効果が期待できることから、可能な限りインターフェロンを第一選択にすることが望ましい
HBe抗原陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	①エンテカビル <sup>a)</sup> ②ペグインターフェロン $\alpha$ -2a(48週) ・ Genotype A, Bではインターフェロンの効果が期待できることから、可能な限りインターフェロンを第一選択にすることが望ましい
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	①エンテカビル <sup>a)</sup> (代償性・非代償性) ・ HBV DNA量が2.1 log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも治療対象となる

a) HIV合併症例は、エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、エンテカビルは原則として使用すべきでない。したがってエンテカビル開始時にはインフォームドコンセントを取得したうえでHIV抗体の測定を行うことが望ましい

熊田博光：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(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班，平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2013より一部改変

## (2) B型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・若年(35歳未満)はdrug free, 最終的にはHBs抗原陰性化を目指してIFN単独治療あるいはETV/IFNのsequential療法を基本とする
- ・中高年(35歳以上)は、HBV DNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指してETVを長期投与あるいはETVとIFNを使用し、HBs抗原陰性化を目指す
- ・HBV genotype A, Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることからIFNを第一選択にする
- ・LAMおよびETV耐性株に対しては、LAM/ADV併用療法を基本とする
- ・HBs抗原が陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗癌剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい

## 服薬指導

- B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があり、定期採血が必要です
- C型肝炎のPEG-IFN/RBV/TVR併用療法は貧血・腎機能障害・高尿酸血症に注意を要します。薬剤減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中と、治療終了後6カ月間は避妊が必要です

## Topics

- *IL28B* 遺伝子多型とHCV core領域の70番目のアミノ酸置換の組み合わせがPEG-IFN/RBV/TVR併用治療効果予測に有用である。さらにCore領域の70番目のアミノ酸置換は肝発癌率にも影響している<sup>2,3)</sup>
- 核酸アナログ製剤のETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低い<sup>4,5)</sup>
- C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善へのPEG-IFN  $\alpha$  2a/RBV併用療法あるいはPEG-IFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法の適応が拡大された。さらに、B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善へのPEG-IFN  $\alpha$  2aの適応も拡大された

## インターネット上で閲覧できるガイドライン一覧

日本肝臓学会HP

- B型肝炎治療ガイドライン(第1.2版)
- C型肝炎治療ガイドライン(第1.1版)

## ◆ 文献

- 1) 熊田博光：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(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班，平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2013
- 2) Akuta N, et al：Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*, 52：421-429, 2010
- 3) Akuta N, et al：The complicated relationships of amino acid substitution in HCV core region and *IL28B* genotype influencing hepatocarcinogenesis. *Hepatology*,

2012 [Epub ahead of print]

- 4) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*, 44 : 1656-1665, 2006
- 5) Ono A, et al : Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*, 57 : 508-514, 2012

(芥田 憲夫, 熊田 博光)

# C型肝炎治療

～DAAsで広がる治療対象～  
Direct Acting Antivirals

编者

**熊田 博光**

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

**茶山 一彰**

広島大学病院 病院長

**豊田 成司**

北海道厚生農業共同組合連合会 札幌厚生病院 院長

Ⓜ 医薬ジャーナル社



C型肝炎治療～DAAで広がる治療対象～  
Direct Acting Antivirals

定価(本体4,800円+税)

2014年12月15日初版発行

編者 熊田 博光  
茶山 一彰  
豊田 成司  
発行者 沼田 稔

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社  
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21  
TEL 06-6202-7280  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル  
TEL 03-3265-7681  
<http://www.iyaku-j.com/>  
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。  
ISBN978-4-7532-2710-5 C3047 ¥4800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・JCOPY<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(JCOPY)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。株式会社 医薬ジャーナル社

## 序

C型肝炎は1989年にウイルスの遺伝子が発見されたが、それ以前より non A non B 型慢性肝炎に対して、インターフェロンを使うと肝機能が正常化することが報告されていた。

日本では、1992年よりC型肝炎に対してインターフェロン単独療法が保険適応となり、多数の症例で治療が行われた。その後リバビリン併用により治療法が進歩するにつれ、治療効果も目覚ましい進歩を遂げた。

特に Genotype 1b では、インターフェロン単独療法では著効率が5%であったものが、ペグインターフェロン(Peg-IFN)/リバビリン併用療法では50%まで治療効果が上がり、さらに近年の Peg-IFN/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬(テラプレビル・シメプレビル)の3剤併用療法では75~90%の治療効果が得られている。しかしわが国のC型肝炎患者は高齢化していること、また Peg-IFN/リバビリン併用療法の non-responder 症例は治療効果が悪いことなどから、高齢者や non-responder に効果が高い治療法が求められていた。

そしてこのたび世界に先駆けて使用可能となった、インターフェロン・リバビリンフリーの経口2剤の NS5A 阻害薬(ダクラタスビル)と NS3 阻害薬(アスナプレビル)では、著効率85%と高い治療効果が得られた。一方で日本人では、NS5A 阻害薬の耐性変異は15%程度、また NS3 阻害薬の耐性も1%の症例でみられた。

今後は、耐性ウイルスに対しても治療効果が高い薬剤も多数開発され、さらに治療期間も24週から12週へと短縮が図られようとしている。しかし、どの薬剤も完全に副作用がでない薬剤は無いことから、安全性と治療効果と治療期間の短縮が今後問題になると思われる。経口剤による多数のC型肝炎治療で、ウイルス血症としてのC型肝炎は治癒しても、治癒後の発癌の問題は依然として残る。

すでにインターフェロン単独療法、Peg-IFN/リバビリン併用療法、あるいはプロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法で治癒した症例の中からの発癌例は多数みられ、さらに高齢者であればあるほどその発癌率は高いことも知られている。

C型肝炎の治療は、発癌抑制が完全に可能となり、天寿を全うして初めて完成したこととなると思われる。

平成26年11月

編者を代表して 熊田 博光

# C型肝炎

の診療を極める

基本から最前線まで

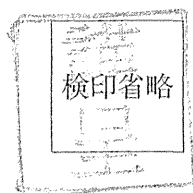
ゲスト編集

榎本信幸 山梨大学教授

常任編集

竹原徹郎 大阪大学教授

持田 智 埼玉医科大学教授



---

Hepatology Practice 第3巻  
**C型肝炎の診療を極める**

基本から最前線まで

定価 (本体 10,000円 + 税)

---

2014年5月18日 第1版 第1刷発行

編者 えのもと のぶゆき たけはら てつ おもちだ ちとし  
榎本 信幸・竹原 徹郎・持田 智  
発行者 浅井 宏祐  
発行所 株式会社 文光堂  
〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7  
TEL (03)3813-5478 (営業)  
(03)3813-5411 (編集)

---

©榎本信幸・竹原徹郎・持田 智, 2014

印刷・製本：広研印刷

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-8306-1892-5

Printed in Japan

- 
- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・翻訳権・翻案権・送信にかかわる権利・電子メディア等で利用する権利は、株式会社文光堂が保有します。
  - ・本書を無断で複製する行為（コピー、スキャン、デジタルデータ化など）は、私的使用のための複製など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、使用範囲が内部に限られるものであっても私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。
  - ・**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物  
本書を複製（コピー）される場合は、そのつど事前に (社) 出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

## III 治療編

# 7 NS5A 阻害薬

### 要点

- NS5A 阻害薬は、NS5A 蛋白を標的とする低分子阻害薬でありウイルス増殖抑制に大きな効果が期待されている direct acting antivirals 製剤の一つである。
- NS5A 阻害薬であるダクラタスビルとプロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル併用療法 24 週間投与の国内第 II 相試験では、genotype 1 型高ウイルス量症例に対して 77% の SVR 率であった。
- ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法は、前治療 null responder や PEG-IFN と RBV 併用療法不適格または不耐容例に同等の治療効果を認めていた。また *IL28B* の遺伝子多型には、関係なく高い効果を認めていた。
- ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法は、副作用は少なく、高い忍容性を認めていた。

### はじめに

C 型肝炎ウイルスに対する治療薬は、近年飛躍的に進歩してきている。特にウイルス蛋白を直接標的に開発された direct acting antivirals (DAAs) の登場により、C 型肝炎の治療は高い効果とともに、より副作用が少ない治療へと変化してきている。臨床使用が可能になった第一世代のプロテアーゼ阻害薬(テラプレビル, ボセプレビル)に続き、副作用が少ない第二世代のプロテアーゼ阻害薬(シメプレビル, バニプレビル, ファルダプレビル, アスナプレビル, ABT-450 など)の臨

床試験が進行し、日本ではテラプレビル, シメプレビルが保険適用となっている。さらに NS5A 領域への低分子阻害薬が開発され、その強力な抗ウイルス効果が注目されている。

本項では、最も臨床開発、臨床試験が進んでいる NS5A 阻害薬であるダクラタスビル (BMS-790052) を中心に述べる。

### I NS5A 阻害薬

HCV の非構造蛋白領域 NS5A は、447 アミノ酸残基からなるリン酸化蛋白をコードする領域である。この領域にはインターフェロン (IFN) 治療の効果に関係する interferon sensitivity determining region (ISDR ; aa2209-2248) や IFN とリバビリン (RBV) の効果に関係する IFN/RBV resistance-determining region (IRRDR ; aa2334-2379) が存在している。NS5A の機能については十分に判明してないが、ウイルス RNA 複製に重要な役割を果たしているものと考えられている。特に HCV の粒子形成においてコア蛋白と NS5A 蛋白が相互作用することが推定されている。

NS5A 阻害薬は、低分子阻害薬でありウイルス増殖抑制に大きな効果が期待されている。現在開発されている主な NS5A 阻害薬を表 1 に示す。このうちブリストルマイヤーズ・スクイブ社のダクラタスビルは、クラス初の高選択性の NS5A 複製複合体阻害薬であり、ピコモル濃度で効力を示すほか、種々の genotype に対して作用を示す。

**表1** 開発中のNS5A阻害薬

薬剤コード(薬剤名)	開発している会社
ABT-267	Abbott Laboratories (AbbVie)
ACH-2928	Achillion Pharmaceuticals, Inc
BMS-790052 (daclatasvir)	Bristol-Myers Squibb
GS-5885	Gilead Sciences
PPI-461	Presidio Pharmaceuticals, Inc
PPI-668	Presidio Pharmaceuticals, Inc

**表2** ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法施行例の背景

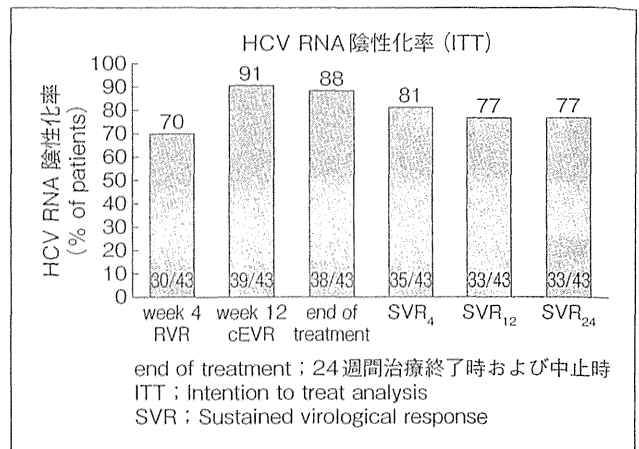
	null responders	PEG-IFN/RBV 不適格, 不耐容例
症例数	21	22
年齢, 中央値(レンジ)	61 (31~70)	68 (45~75)
性別, 男/女	8/13	6/16
HCV genotype 1b	21	22
<i>IL28B</i> genotype (rs12979860)		
GC	3	16
CT	18	6
HCV RNA, 中央値(SD)	6.8 (0.47)	6.6 (0.64)
ALT, 中央値(SD)	57.9 (24.86)	45.7 (25.79)
PEG-IFN/RBV ineligible		18
PEG-IFN/RBV intolerant		4

(文献4より改変)

このダクラタスビルは健常人とHCV感染者での血中薬物動態の検討から1日1回10mg以上の内服にて十分な抗ウイルス効果を得られる薬物濃度を維持できることが示されている。Genotype 1型の感染例に対するダクラタスビル10mg単回投与では投与後24時間目で-3.2 Logの低下を認めた<sup>1)</sup>。

## II ダクラタスビル併用療法

他のDAAsと同様にダクラタスビル単剤での効果は十分でないため併用療法が行われている。Lokらは、USAにおいて前治療ペグインターフェロン(PEG-IFN)+RBV治療でnull responder(治療開始12週目までにHCV RNA量が2 Log IU/mL未満の減少量であった症例)であったgenotype 1型の21例に対してダクラタスビルとプロ



**図1** ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法の抗ウイルス効果 (文献4より改変)

テアーゼ阻害薬であるアスナプレビル(BMS-650032)の併用療法を行った11例(group A)とダクラタスビルとアスナプレビルにペグインターフェロン+RBV治療を併用した10例(group B)の成績を報告している<sup>2)</sup>。治療期間はいずれも24週間であった。Group Aでは、11例中4例がsustained virological response (SVR)になった。Genotype別ではgenotype 1aでは9例中2例のSVRであったが、genotype 1bでは2例ともSVRになった。一方、group Bでは、10例中9例でSVRになった。この結果から、genotype 1bは、genotype 1aよりもダクラタスビルとアスナプレビル併用療法が有効な治療になることが示された。

さらに日本では、第II相試験としてダクラタスビルとアスナプレビル併用療法24週間投与の臨床試験(治験)が行われた<sup>3,4)</sup>。この試験の概要と結果について示す。まず、前治療無効例(IFNとRBV併用療法)のnull responder 10例で安全性評価の試験を行い、続いて前治療無効例で追加試験11例およびPEG-IFNとRBV併用療法不適格または不耐容22例での試験を行った。投与量はダクラタスビル60mgを1日1回、アスナプレビル200mgを1日2回24週間投与した。対象症例の背景は、null responder群、IFNとRBV併用療法不耐容または不適格例群でそれぞれ年齢61歳、68歳、性別(男/女)8/13、6/16、*IL28B*