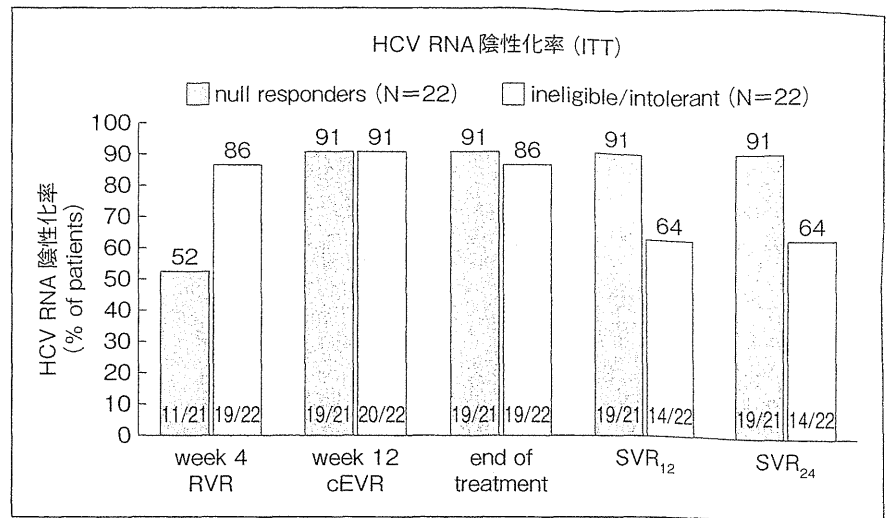


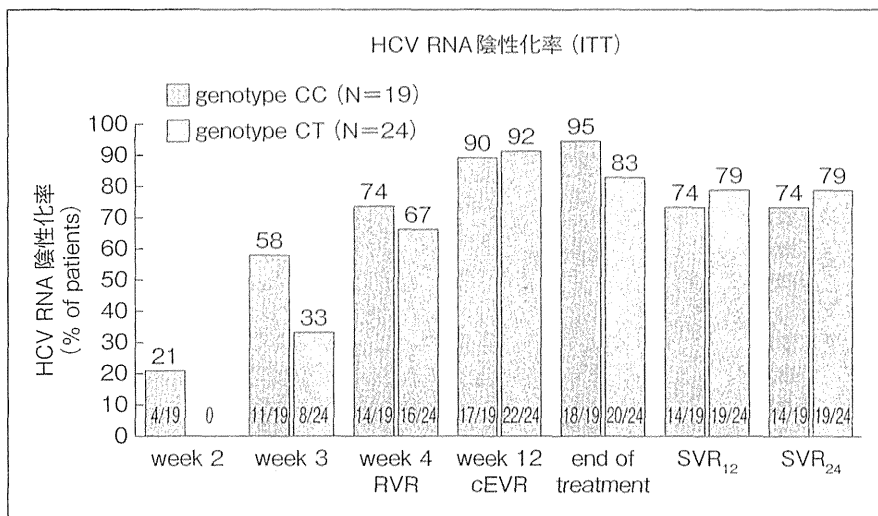
**図2** ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法の抗ウイルス効果 (null responder と ineligible/intolerant) (文献4より改変)



genotype (rs12979860) (CC/CT) 3/18, 16/6, HCV RNA 量 (Log IU/mL) 6.8, 6.6であった (表2). 全症例の抗ウイルス効果では, 治療開始後の陰性化率は4週目 (RVR) 70%, 12週目 (cEVR) 91%, 24週目または治療終了時 (EOT) 88%, 治療終了後4週目 (SVR4) 81%, 治療終了後12週目 (SVR12) 77%, 治療終了後24週目 (SVR24) 77%であった (図1). 治療中に陰性化したウイルスの再上昇を認めた症例 (viral breakthrough) は3例, 治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は4例であった. null responder群, IFNとRBV併用療法不耐容または不適格例群では, 治療開始後の陰性化率はそれぞれ4週目 (RVR) 52%, 86%, 12週目 (cEVR) 91%, 91%, 24週目または治療終了時 (EOT) 91%, 86%, 治療終了後12週目 (SVR12) 91%, 64%, 治療終了後24週目 (SVR24) 91%, 64%であった. null responder群, IFNとRBV併用療法不耐容または不適格例群ではSVR率がnull responder群で高かったが, 統計学的な差は認めなかった (図2). またIFNの治療効果に関する*IL28B*のgenotype別では, CC群とCT群で治療開始後の陰性化率はそれぞれ4週目 (RVR) 74%, 67%, 12週目 (cEVR) 90%, 92%, 24週目または治療終了時 (EOT) 95%, 83%, 治療終了後12週目 (SVR12) 74%, 79%, 治療終了後24週目 (SVR24) 74%, 79%であった (図3). *IL28B*のgenotype別では,

両群間に差を認めなかった. このようにダクラタスビルとアスナプレビル併用療法は, PEG-IFNとRBVの治療困難例であるnull responder症例やIFNの使用できない不耐容または不適格例にも高い効果を認めていた. さらにIFNの治療効果に関する*IL28B*のgenotypeにも関係なく高い効果を認めた. 一方ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法の中止例は3例 (ビリルビン上昇, ALT値上昇)であったが, そのほかの副作用は軽微なものが大半であり, 両薬剤の忍容性は保たれていた<sup>3,4)</sup>.

一方ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法の治療不成功例では, 治療後のHCV遺伝子解析で両剤に対する耐性ウイルスの出現が報告されている<sup>5)</sup>. プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルの耐性変異としてはD168A/E/Vが認められ, NS5A阻害薬であるダクラタスビルの耐性変異としてL31M/VとY93Hが認められている. 治療不成功例7例中5例で治療開始前にダクラタスビルの耐性変異を認めていた. しかし同様の変異を開始前に認めていたがSVRになった症例が5例認められた. このことより, 開始前の耐性変異の有無は必ずしも治療の不成功を示唆するものではない. また, 治療不成功例7例では, 治療中のダクラタスビルとアスナプレビルの血漿中のトラフ値が低かったが, 他のSVR症例でもトラフ値の低い症例が多く認められていた<sup>4)</sup>. トラフ値と



**図3** 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 (IL28B, rs 12979860 別)  
(文献4より改変)

効果に関しては、更なる検討が必要である。

### Ⅲ 今後のダクラタスビル併用療法

日本のC型肝炎症例は、高齢化している。またPEG-IFNとRBVの併用療法でのnull responderが存在し、このような症例ではプロテアーゼ阻害薬とPEG-IFNとRBVの3剤併用療法の効果も十分ではない。さらに精神疾患やその他の合併症が存在する症例ではIFNとRBVの併用療法自体が施行できない。ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法は、上記のような高齢者、PEG-IFNとRBVの併用療法でのnull responder、IFNの使用できない不耐容または不適格例に対して効果が高い治療法であるとともに、副作用が少ない新しい治療法である。

日本では、現在ダクラタスビルとアスナプレビル併用療法の第Ⅲ相臨床試験(治験)が行われている。また、日本や欧米を中心に他のNS5A阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の内服治療、NS5B阻害剤(ポリメラーゼ阻害薬)やRBVを含めた内服薬による治療も治験として行われている。将来的には、IFNを使用しない副作用が少なくかつ効果の高いDAAの併用療法がC型肝炎治療の中

心になると予測される。NS5A阻害薬はその中心的な薬剤になる可能性が高い薬剤であり、今後の治療成績への注目とともに実臨床での使用が期待されている。

(鈴木文孝)

### 文献

- 1) Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. : Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 465 ; 96-100, 2010
- 2) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. : Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 366 ; 216-224, 2012
- 3) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, 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* 55 ; 742-748, 2012
- 4) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. : Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol* 58 ; 655-662, 2013
- 5) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. : Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 58 ; 646-654, 2013

# 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～ DAAs 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(JICLS)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、十分ご注意ください。株式会社 医薬ジャーナル社

## 第2章 C型肝炎の治療

# 1

### C型肝炎治療ガイドライン

#### (1) C型慢性肝炎治療のガイドライン (厚労省研究会編)の概説

#### ポイント

- C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値の異常が長期化したり、年齢が高齢化するとともに肝細胞がんの発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始する必要がある。
- インターフェロン (IFN) の初回投与例において、Genotype 1 型、高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン (Peg-IFN)、リバビリン (RBV)、シメプレビル (SMV) の 3 剤併用療法 24 週間投与が標準治療である。
- 初回治療の Genotype 2 型、高ウイルス量症例は、Peg-IFN $\alpha$ -2b またはベータインターフェロン (IFN $\beta$ ) とリバビリン (RBV) の併用療法 24 週間投与が標準治療である。
- Genotype 1 型で IFN 療法再燃例への再投与は、Peg-IFN, RBV, SMV の 3 剤併用療法を基本とする。
- Genotype 1 型で IFN 療法無効例への再投与は、IFN フリーのダクラタスビルとアスナプレビル併用療法または SMV との 3 剤併用療法が選択される。
- IFN を使用しないダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、IFN 不適格・不耐容例または前治療 IFN の無効例が適応である。慢性肝炎と代償性肝硬変症に適応がある。

#### はじめに

C型慢性肝炎に対する治療は、direct acting antivirals (DAAs) と呼ばれる C型肝炎ウイルスの蛋白を直接阻害する薬剤の登場により、高い治癒率を認める時代となっている。DAA 製剤の一つ

であるプロテアーゼ阻害薬（テラプレビル，シメプレビル，アスナプレビルなど）やNS5A阻害薬（ダクラタスビル）は，現在C型肝炎の重要な治療薬となっている。

これらの薬剤を適切に使用するためのC型慢性肝炎のガイドラインについては，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）「科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究」の研究班<sup>1)</sup>によるものと，日本肝臓学会の肝炎診療ガイドライン作成委員会によるもの（2章1－2参照）がある。

本稿では厚生労働省の研究班によるC型慢性肝炎治療のガイドラインについて述べる。

## I

### 「平成26年度C型慢性肝炎に対する治療のガイドライン」

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）による「C型慢性肝炎に対する治療のガイドライン」は，平成14年度より作成されており，治療法の進歩とともに毎年改訂を行っている。平成26年度のガイドラインでは，平成25年11月に製造販売承認の得られたシメプレビルとPeg-IFN，RBVの併用療法を含めたIFN療法の初回治療と再治療とともに進展予防（発癌予防）の治療，肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清ALT（alanine aminotransferase）値正常の肝炎例への抗ウイルス治療，C型慢性肝炎に対する治療の中止基準，肝硬変に対する治療，のガイドラインを提示している。さらに平成26年7月に製造販売承認の得られたダクラタスビルとアスナプレビルの併用療法についてもガイドラインに追記され，改訂が行われている。

## II

### C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値の異常が長期化したり，年齢が高齢化するとともに肝細胞がんの発生頻度が上昇することから，ウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始する必要がある。

Genotype，遺伝子多型（single-nucleotide polymorphisms [SNPs]；IL28Bなど），ウイルスの変異（Interferon sensitivity determining region [ISDR]，コアアミノ酸変異（70番），interferon/ribavirin resistance determining region [IRRDR]）および薬剤耐性等により治療効果が異なることから，治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療を開始すべきである。

DAA製剤は治療前から薬剤耐性が一定頻度で存在し，さらに治療後にも新たな薬剤耐性が出現し治療が無効となる可能性があることに留意する必要がある。

治療法については今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから，治療法の進歩に注視する必要がある。

以上の点について理解し治療を行うことが大切である。

III

C型慢性肝炎に対する初回治療

1

インターフェロン治療 (Genotype 1 型, 高ウイルス量症例, 初回投与例)

IFNの初回投与例において, Genotype 1の高ウイルス量症例では, Peg-IFN, RBV, SMVの3剤併用療法24週間投与が標準治療である。投与法は, 3剤併用を12週間行い, その後はPeg-IFN, RBVの併用療法を12週間行う。平成25年度までPeg-IFN $\alpha$ -2b, RBV, テラプレビル(TVR)の3剤併用療法を行っていたが, 安全性の面からSMVとの3剤併用療法を第一選択としている(表1)。また, TVRの3剤併用療法の治療成績が高かったことより, TVRの薬剤投与量を調節することにより安全性が高いと考えられる症例では, TVRの3剤併用療法を選択することも可能である。この際, 安全性, 有効性を考慮し, TVRの投与量は原則1日1,500mg投与(朝, 夕3錠ずつ)とし, 体重・年齢により増減する。

なお, 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後述するIFNフリー(IFNを使用しない)の内服2剤治療(ダクラタスビル, アスナプレビル併用療法)またはIFN $\beta$ とRBV併用療法を考慮する。一方, IFN不適格症例では, IFNフリーの治療(後述)が選択肢となる。

表1 平成26年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 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Rivavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)	Peg-IFN $\alpha$ -2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間)  IFN $\beta$ : Feron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ -2a : Pegasys (24 ~ 48週間)	IFN (8 ~ 24週間) Peg-IFN $\alpha$ -2a : Pegasys (24 ~ 48週間)

・ Genotype 1 高ウイルス量症例には, TVR・Peg-IFN・RBV 併用も使用可能(ただし安全性, 有効性を考慮し, TVRの投与量は原則1,500mg(3-0-3)とし体重, 年齢により増減する。)

・ Genotype 1, 2(高ウイルス量)ともうつ病・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IFN $\beta$  + Ribavirin 併用療法を考慮する。

IFN 不適格(未治療)症例では, IFNフリーの次世代治療まで待つことも選択肢のひとつとなる。

・ Genotype 2 型の低ウイルス量症例のIFN単独治療では, 2週以内にHCV RNAが陰性化する症例では, 8 ~ 16週に短縮することも可能である。

TVR : テラプレビル, Peg-IFN : ペグインターフェロン, RBV : リバビリン

(文献1より)

## 2 インターフェロン治療 (Genotype 1 型, 高ウイルス量症例以外)

初回治療の Genotype 2, 高ウイルス量症例は, Peg-IFN  $\alpha$ -2b または IFN  $\beta$  と RBV の併用療法 24 週間投与が標準治療である。また低ウイルス量の Genotype 1 に関しては, IFN 単独療法の 24 週間投与, あるいは Peg-IFN  $\alpha$ -2a の 24 週から 48 週間投与が標準治療である。低ウイルス量の Genotype 2 に関しては, IFN の 8 週から 24 週間投与法, あるいは Peg-IFN  $\alpha$ -2a の 24 週から 48 週間投与が標準治療である (表 1)。

また Genotype 2 型において, うつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例などでは, Peg-IFN と RBV 併用療法を選択することが望ましい。

# IV C型慢性肝炎に対する再治療

## 1 インターフェロン治療 (再治療)

C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は, 初回治療の無効の要因を検討し, 治療目的の治療か, 進展予防 (発癌予防目的) を目指した ALT の正常化あるいは安定化のための治療法かを選択することである。

新規に治療目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択では, Genotype 1 型で IFN 療法 (Peg-IFN 製剤, RBV との併用含む) 再燃例への再投与は, Peg-IFN, RBV, SMV の 3 剤併用療法 24 週間投与の効果が非常に高いことから (治療率 90 ~ 97%), 3 剤併用療法の 24 週間の投与を基本とする (表 2)。一方 Genotype 1 型でインターフェロン療法 (Peg-IFN 製剤, RBV との併用含む) 無効例への再投与は, IFN フリーのダクラタスビルとアスナプレビル併用療法または SMV の 3 剤

**表 2** 平成 26 年 C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン (IFN 単独または Peg-IFN/RBV 再燃例)

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir (12 週間)	Peg-IFN $\alpha$ -2b + Ribavirin : (36 週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満		Peg-IFN $\alpha$ -2a + Ribavirin : (36 週間)  IFN $\beta$ + Ribavirin (36 週間)

Genotype 1 前治療無効例では, 安全性の面から Simeprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが, Telaprevir 3 剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では, 選択することも可能である。その場合 Telaprevir の投与量は 1,500mg を基本とし適宜増減する。

Peg-IFN : ペグインターフェロン

(文献 1 より)





平成 26 年 IFN 不適格 / 不耐容例 / 前治療無効例

Genotype 1 における C 型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

		Genotype 1
IFN 不適格 / 不耐容例	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	
前治療無効例	Null Responder	Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間)
	Partial responder	Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir (12 週間)

- ・前治療無効例では治療前に NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。
- ・Daclatasvir + Asunaprevir 投与期間中、肝機能 (ALT/AST) の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の 5 倍以上に上昇した場合は治療薬の投与中止も含め治療法を再検討する。10 倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。
- ・ウイルス学的 breakthrough (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 Log IU/mL を超えて増加) が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevir の投与中止を考慮する。
- ・Daclatasvir + Asunaprevir は内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。

Genotype 1a 型に対する Daclatasvir + Asunaprevir の治療効果は限定的である (22% ; 2/9)。

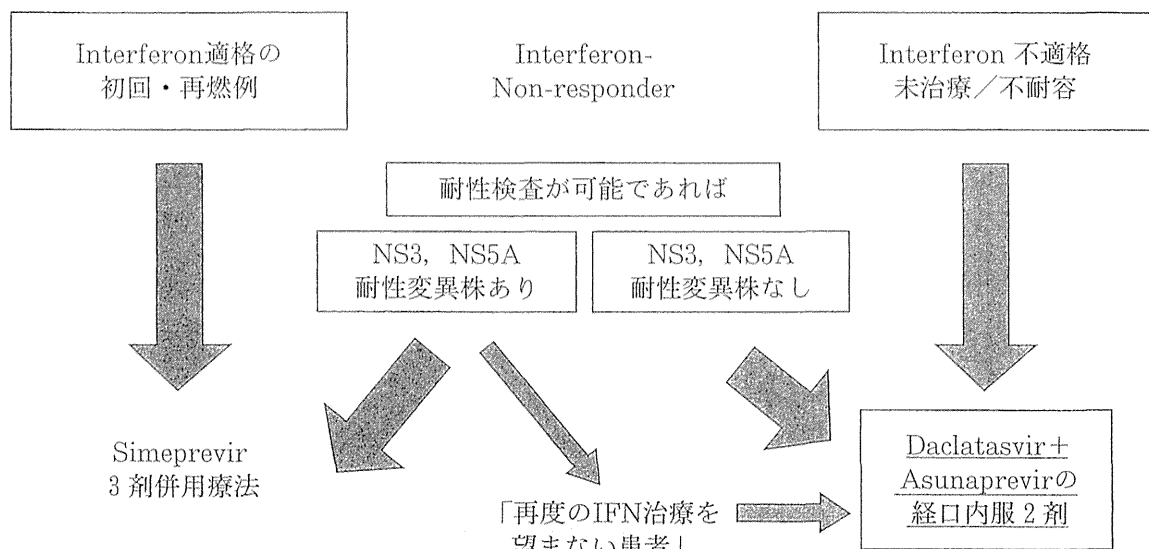
(文献 1 より)

併用療法が選択される (表 3)。一方、TVR の薬剤投与量を調節することにより TVR 3 剤併用療法で治療効果の上昇を認める可能性があることから、安全性が高いと考えられる症例では、TVR 3 剤併用療法を選択することも可能である。やはりこの場合も TVR の投与量は原則 1 日 1,500 mg 投与とし体重、年齢により増減する。

一方 Genotype 2 型で IFN 再燃・無効例への再投与は、IFN と RBV 併用療法 36 週間投与または TVR との 3 剤併用療法を行う (表 2)。

## 2 IFN フリーのダクラタスビル / アスナプレビル併用療法

IFN を使用しないダクラタスビル / アスナプレビル併用療法は、IFN 不適格・不耐容例または前治療 IFN の無効例が適応である (表 3)。慢性肝炎と代償性肝硬変症に適応がある。高い治療効果と副作用が少ない治療であるが、治療前に HCV NS3 領域と NS5A 領域に薬剤耐性ウイルスが認められる場合、治療効果の低下が報告されている。したがって、前治療インターフェロンの無効例で耐性ウイルスが認められる症例では SMV との 3 剤併用療法を選択する (図 1)。



**図1** ダクラタスビル+アスナプレビルを経口内服2剤 (Non-responders, Interferon- 不適格未治療 / 不耐容) の治療の選択肢を示す。

(文献1より)

## V 進展予防(発癌予防)の治療

IFN 治療や IFN フリーの内服治療が困難な症例で発癌リスクの高い症例 (50 歳以上, F2 以上, F は線維化の程度) では, IFN の副作用の素因を考慮し, 発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお, IFN $\alpha$  製剤は 300 万単位 / 日, 週 3 回を原則とし, 在宅自己注射 (Peg-IFN 製剤を除く) も可能である。また Peg-IFN $\alpha$ -2a 製剤を使用する場合は 90  $\mu$ g / 日を 1 ~ 2 週に 1 回使用する。また IFN 非適応例および IFN で ALT 値, AFP ( $\alpha$ -fetoprotein) 値の改善が得られない症例は, 肝庇護剤 (SNMC [強力ネオミノファーゲンC], UDCA [ウルソデオキシコール酸]), 瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。

進展予防 (発癌予防) を目指した治療の ALT の目標値は stage 1 (F1) では, 持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールする。Stage 2-3 (F2 ~ F3) では, 極力正常値 ALT  $\leq$  30 IU/L にコントロールすることを推奨している。

## VI 肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清 ALT 値正常の C 型肝炎例への抗ウイルス治療

ALT 値正常症例の解析と IFN 治療の効果について検討し, ガイドラインを作成している。このガイドラインでは, 血小板数と ALT 値から抗ウイルス療法の治療適応について提示している。血

清 ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。したがって、血小板数が 15 万以上で ALT 30 IU/L 以下の症例では、2～4 カ月ごとに血清 ALT 値をフォローし、異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮する。一方、血小板数 15 万以下の症例は、線維化進展例がかなり存在するため、慢性肝炎治療に準じて抗ウイルス療法を考慮する。経過観察する場合は、2～4 カ月毎に血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮する。一方、ALT 値が 31～40 IU/L の症例に関しては、慢性肝炎の治療に準じる。ただし ALT 値が正常であっても高齢化とともに発癌リスクが高くなることから、年齢を考慮して治療を決定することが望ましい。

## VII

### C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

Peg-IFN, RBV, プロテアーゼ阻害薬の 3 剤併用療法の場合、治療開始 12 週後に HCV RNA 量が陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中に HCV RNA がウイルス学的 breakthrough (2 回連続して HCV RNA の最低値から 2 log IU/mL を超えて増加) した場合は、治療を中止する。

Peg-IFN または IFN $\beta$  と RBV の 2 剤併用療法の場合は、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下せず HCV RNA が陽性で、36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は、36 週で治療目的の治療は中止する。しかし投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時と比較して 2 Log IU/mL 以上低下し、ALT 値が正常化した症例は、48 週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を期待する。IFN を使用しないダクラタスビルとアスナプレビル併用療法では、AST 値、ALT 値が 300 IU/L 以上、総ビリルビン値が 3.0 mg/dL 以上になった場合中止する。

また、IFN 単独投与の場合は、進展予防(発癌予防)の治療で、IFN 製剤投与開始 6 カ月以内に ALT 値または AFP 値の有意な改善が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。

## VIII

### 肝硬変に対する治療

Genotype 1 型の C 型代償性肝硬変に対する IFN を使用しないダクラタスビルとアスナプレビル併用療法は、IFN 不適格・不耐容例または前治療 IFN の無効例で使用可能である。また IFN 療法では、治療率および肝癌進展抑制効果を期待し、年齢、血小板値と副作用の素因などを考慮して行う。IFN 療法は、Peg-IFN と RBV 併用療法を選択することが望ましい。この際も Genotype 1 型かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変症例への Peg-IFN と RBV 併用療法の投与では、投与期間延長(72 週間投与)の基準として、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低

下するが、HCV RNA が陽性で、36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週（トータル 72 週間）に投与期間を延長する。

Genotype 1 型かつ高ウイルス量症例以外で、投与前のヘモグロビン (Hb) 値やうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN 療法 (IFN  $\beta$ : フェロン<sup>®</sup> あるいは IFN  $\alpha$ : スミフェロン<sup>®</sup>) を選択することも可能である。

一方、C 型肝硬変で治癒目的の IFN 無効例には ALT, AFP 値の低下を目指し IFN 製剤 (スミフェロン<sup>®</sup>) の少量長期療法を行う。または、ALT 値改善を目指し SNMC, UDCA などの肝庇護療法を行う。さらに肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤 (リーバクト<sup>®</sup>) を使用して発癌抑制を目指す、としている。



## おわりに

日本肝臓学会の肝炎診療ガイドライン作成委員会による C 型慢性肝炎治療のガイドラインにおいても、初回治療、再治療、高齢者、非高齢者、線維化進展例、軽度例に分けて治療法を提示している。2014 年 9 月に改訂版である C 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版) が発行されているため参照されたい。

(鈴木 文孝)

## 文 献

- 1) 平成 25 年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班: 平成 26 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン (平成 25 年度総括・分担研究報告書) 平成 26 年 3 月. <http://www.vhfj.or.jp/04.support/pdfdir/h26guideline.pdf>

# 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～ DAAs 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(JICLS)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、十分ご注意ください。株式会社 医薬ジャーナル社

## 第2章 C型肝炎の治療

# 4

## DAAsによるIFNフリー療法 (IFN free regimen)

### ポイント

- プロテアーゼ阻害薬(アスナプレビル)は、セリンプロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルスゲノムの複製やウイルス粒子形成に必要なウイルス蛋白の産生を抑制し、ウイルス増殖を強力に阻害する。
- NS5A 阻害薬(ダクラタスビル)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 DAA (direct acting antiviral) 製剤のひとつである。
- 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Ⅲ相試験では、Genotype 1 型高ウイルス量症例に対して 85%の SVR(sustained virological response) 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 non-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、さらに副作用は少なく、高い忍容性を認めていた。
- 将来的には、ポリメラーゼ阻害薬を含めた新たな治療薬も使用できる可能性があり、その効果が期待されている。

### 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。

米国の臨床試験登録ウェブサイトである [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) には、多数の DAA 製剤および関連す

る薬剤による臨床試験が登録されている。多種類の候補薬剤が開発され臨床試験が進んでいるが、図 1 に示す如く (NS3) プロテアーゼ阻害薬, NS5A 阻害薬, (NS5B) ポリメラーゼ阻害薬が治療の中心となっている。表 1 に現在の主な薬剤を提示している。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 (Telaprevir, Boceprevir) に続き, 副作用が少ない第二世代のプロテアーゼ阻害薬 (Simeprevir, Vaniprevir, Faldaprevir, Asunaprevir, 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, アスナプレビル, バニ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剤やポリメラーゼ阻害薬も開発され, その強力な抗ウイルス効果が注目されている。これらの DAA 製剤は, 単剤では十分な効果が得られなかったが<sup>1, 2)</sup>, 異なる作用機序の DAA 製剤を併用することにより, インターフェロン (IFN) の効果が低い Genotype 1 型や前治療無効例に対しても高い効果が認められている。

本稿では, これら DAA 製剤のうち IFN フリー療法について, 現在までの治療成績を踏まえ述べる。

## I

### 新規 DAAs の作用機序

#### 1 プロテアーゼ阻害薬

DAA は, HCV の蛋白を標的とした治療薬であり, その強力な抗ウイルス作用から現在 C 型肝炎治療の重要な治療薬となっている。中でもウイルス増殖に必要な酵素を活性化するかスケードの反応に必要なプロテアーゼの活性化を抑制するプロテアーゼ阻害薬は重要な治療薬である。HCV の非構造蛋白領域 NS3-4A 蛋白は, NS3 とその補因子である NS4A より構成される非共有結合複合体である。NS3 は 70KDa の多機能蛋白であり, その N 末端 3 分の 1 (アミノ酸 [aa] 1-180) にセリンプロテアーゼ領域を含んでいる。セリンプロテアーゼは, 非構造蛋白領域 NS3-5 蛋白間の切断を順序立てて行っている蛋白質分解酵素である。プロテアーゼ阻害薬は, このセリンプロテアーゼを直接阻害することにより, ウイルスゲノムの複製やウイルス粒子形成に必要なウイルス蛋白の産生を抑制し, ウイルス増殖を強力に阻害する。

プロテアーゼ阻害薬はその構造と耐性変異のパターンから 2 群に分けられている。分岐のない直鎖状の分子構造をとる第一世代のプロテアーゼ阻害薬と, 分子内に環状構造 (macrocyclic) または分岐構造をもつ第二世代のプロテアーゼ阻害薬である。第二世代のプロテアーゼ阻害薬は貧血や皮疹などの副作用が少なく, 1 日 1 ~ 2 回の経口投与で効果が認められる。現在日本では, 第一世代のテラプレビルと第二世代のシメプレビルとバニプレビルがペグインターフェロン (Peg-IFN) とリバビリン (RBV) との併用療法で保険適用となっている (別章参照)。さらにアスナプレビルはダクタスビルとの併用療法で保険適用になった。また faldaprevir, ABT-450 の 2 剤は国内外で IFN 併用または非併用で治療が行われている。



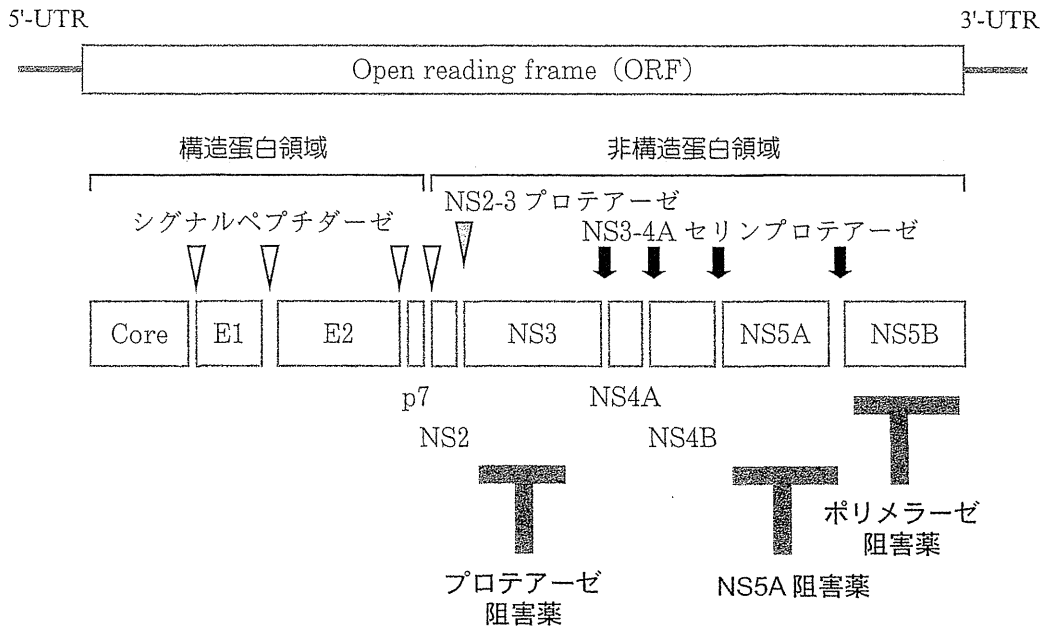


図1 HCV ゲノムの構造と DAAs (direct acting antivirals)

DAAs の作用する場所を示す。

(筆者提供)

表1 C型肝炎に対する新たな治療薬 (direct acting antivirals ; DAAs)

プロテアーゼ阻害薬		ポリメラーゼ阻害薬	
Linear	Telaprevir (承認) Boceprevir	核酸型	GS-7977 (Sofosbuvir) RG7128 (Mericitabine) IDX-184 PSI-938
Macrocyclic	Simeprevir (承認) Asunaprevir (承認) MK7009 (Vaniprevir) (承認) BI201335 (Faldaprevir) ABT-450 GS-9451, GS-9256 MK5172		
NS5A 阻害薬			
第一世代	Daclatasvir (承認) ABT-267 GS-5885 (Ledipasvir) BMS824393 AZD7295 PPI-461, PPI-668		
第二世代	ACH-3102, MK8742, GS-5816, EDP239		

プロテアーゼ阻害薬, NS5A 阻害薬, ポリメラーゼ阻害薬が治療の中心である。

(筆者提供)

## 2 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、N末端寄り 1/3 の Domain 1 に陽性荷電した RNA 結合領域が存在していることや、IFN 治療の効果に関する Interferon sensitivity determining region (ISDR; aa2209-2248) や IFN と RBV の効果に関する 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されていないが、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。とくに 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。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。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 10 mg 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<sup>3)</sup>。この領域の薬剤の開発も進み、現在日本では、ダクラタスビル、ABT-267、Ledipasvir の治験が IFN 併用または非併用で行われている。さらに NS5A 阻害薬の耐性変異である L31V、Y93H を認めるウイルス株にも効果を保持する第二世代の NS5A 阻害薬の臨床開発も進んでいる。

## 3 ポリメラーゼ阻害薬

NS5B-RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを標的とした薬剤で、核酸型と非核酸型に分けられる。核酸型はウイルス RNA 合成の基質として NS5B ポリメラーゼに取り込まれ、chain termination をおこし、ウイルスの増殖を阻害する。核酸型ポリメラーゼ阻害薬は耐性変異を生じにくく、複数の Genotype に対して効果が認められる。一方、非核酸型は、NS5B の触媒ドメインに結合しポリメラーゼ活性を阻害する。この非核酸型ポリメラーゼ阻害薬はそれぞれポリメラーゼの異なるエピソードを標的としている。このため薬剤耐性も固有の耐性を認めている。非核酸型は主として Genotype 1 型を標的に開発されている。現在日本では、核酸型の sofosbuvir の治験が行われているが、海外では非核酸型の治療薬の治験も行われている。

# II

## 国内外での治療成績

現在は IFN 非併用下で作用部位の異なる複数の DAAs を組み合わせる臨床試験が行われている (IFN フリー DAA 併用療法)。この際、DAAs と RBV を併用する臨床試験も行われている。世界的には 図 2 に示すような組合せで IFN フリー DAA 併用療法が行われている。このような IFN フリー DAA 併用療法の優れている点は、IFN/RBV の併用療法での無効例 (non-responder)、高齢

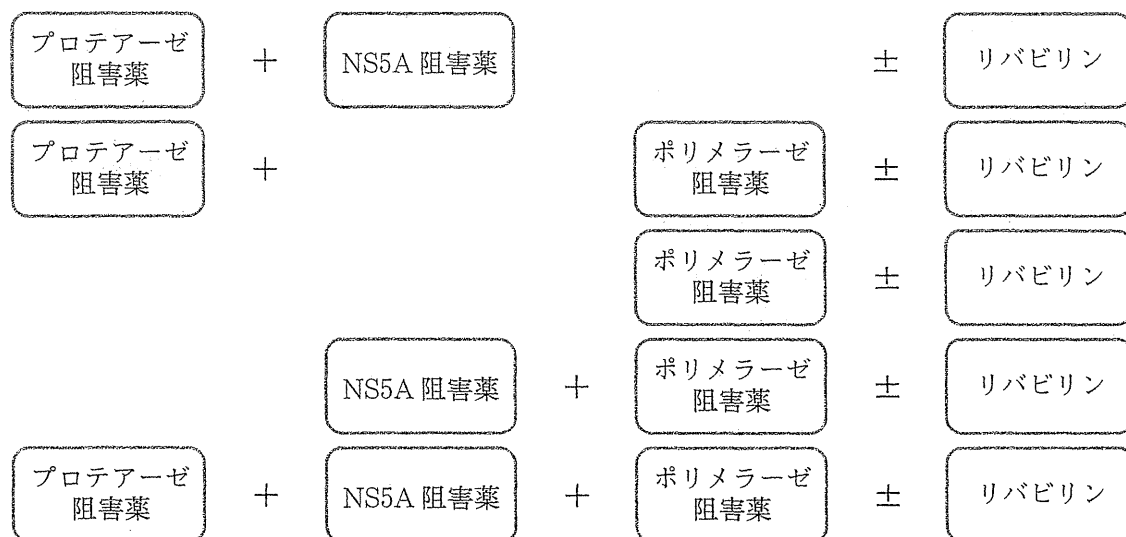


図2 DAAs を用いた治療プロトコル（インターフェロン非併用）

プロテアーゼ阻害薬，NS5A 阻害薬，ポリメラーゼ阻害薬のリバビリン併用または非併用での治療が行われている。

（筆者提供）

者や合併症があるために IFN の使用できない不適格例さらに IFN の不耐容例に対しても使用できるとともに，高い有効率を認め副作用が少ないことである。

## 1 米国でのアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法

他の DAAs と同様にアスナプレビル単剤または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 A らは，米国において前治療 Peg-IFN / RBV 治療で null responder であった Genotype 1 型の 21 例に対してダクラタスビル / アスナプレビル併用療法を行った 11 例 (group A) とダクラタスビルとアスナプレビルに Peg-IFN / RBV 治療を併用した 10 例 (group B) の成績を報告している<sup>4)</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 例が 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 / 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。

## 2 日本でのアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法

日本では，第Ⅱ相の治験としてダクラタスビル / アスナプレビル併用療法 24 週間投与の治験が行われた<sup>5-7)</sup>。この治験ではまず，前治療無効例 (IFN / RBV 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 / RBV 併用療法不適格

表2 ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法施行例の背景 (第II相試験)

	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)	58 (45-75)
性別, 男 / 女	8/13	6/16
HCV genotype 1b	21	22
IL28B genotype (rs 12979860)		
CC	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

Null-responder 群と Peg-IFN/RBV 不適格, 不耐容例の背景を示す。

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 60 mg を 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回 24 週間投与した。対象症例の背景は、null responder 群 21 例、IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群 22 例でそれぞれ年齢 61 歳、68 歳、性別 (男 / 女) 8/13、6/16、IL28B genotype (rs12979860) (CC/CT) 3/18、16/6、HCV RNA 量 (Log IU/mL) 6.8、6.6 であった (表 2)。全症例の抗ウイルス効果では、治療開始後の陰性化率は 4 週目 (RVR) 70%、12 週目 (cEVR) 91%、24 週目または治療終了時 (EOT) 88%、治療終了後 4 週目 (SVR4) 81%、治療終了後 12 週目 (SVR12) 77%、治療終了後 24 週目 (SVR24) 77% であった (図 3)。治療中に陰性化したウイルスの再上昇を認めた症例 (ウイルス学的 breakthrough) は 3 例、治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は 4 例であった。Null responder 群、IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群では、治療開始後の陰性化率はそれぞれ 4 週目 (RVR) 52%、86%、12 週目 (cEVR) 91%、91%、24 週目または治療終了時 (EOT) 91%、86%、治療終了後 12 週目 (SVR12) 91%、64%、治療終了後 24 週目 (SVR24) 91%、64% であった。Null responder 群、IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群では SVR 率が null responder 群で高かったが、統計学的な差は認めなかった。また IFN の治療効果に関係する IL28B の Genotype 別では、CC 群と CT 群で治療開始後の陰性化率はそれぞれ 4 週目 (RVR) 74%、67%、12 週目 (cEVR) 90%、92%、24 週目または治療終了時 (EOT) 95%、83%、治療終了後 12 週目 (SVR12) 74%、79%、治療終了後 24 週目 (SVR24) 74%、79% であった (図 4)。IL28B の Genotype 別では、両群間に差を認めなかった。このようにダクラタス