

図177 ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の抗ウイルス効果 (第II相試験) (1)

HCV RNA 陰性化率をITTで示した。

End of treatment : 24 週間治療終了時および中止時

ITT : intention to treat analysis, SVR : sustained virological response

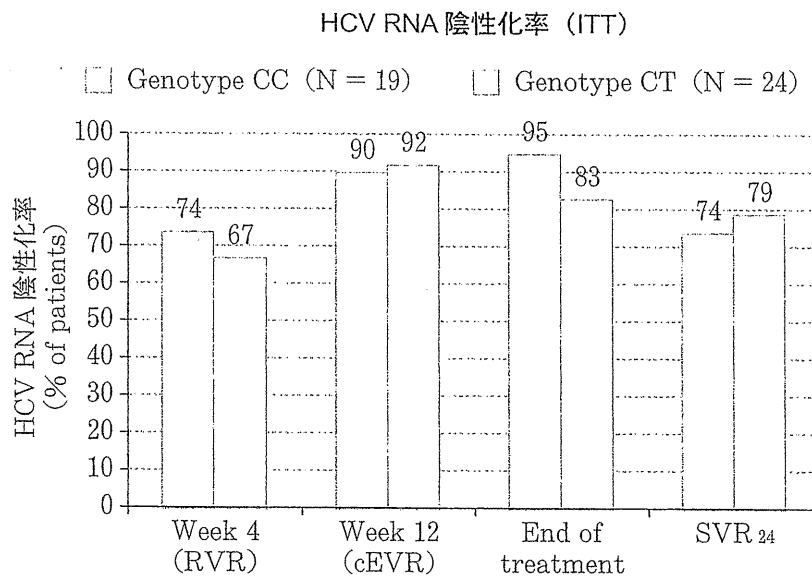


図178 ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の抗ウイルス効果 (第II相試験) (2)

HCV RNA 陰性化率 : IL28B Genotype 別で陰性化率に差を認めなかった。

ビル/アスナプレビル併用療法は、IFN/RBV併用療法の治療困難例である null responder 症例やインターフェロン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。さらにインターフェロン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

表3 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Ⅲ相試験)

	non-responders	Peg-IFN/RBV 不適格, 不耐容例
症例数	87	135
年齢, 中央値 (レンジ)	60 (40-74)	64 (24-75)
性別, 男 / 女	39/48	38/97
肝硬変例	11	11
IL28B Genotype (rs12979860)		
CC	16	94
CT	66	40
TT	5	1
HCV RNA, 中央値 (SD)	6.8 (0.47)	6.6 (0.58)
Peg-IFN/RBV ineligible		100
Peg-IFN/RBV intolerant		35

Non-responder 群と Peg-IFN/RBV 併用療法不適格, 不耐容例の背景を示す。

(文献 8 より)

ラタスビル / 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⁵⁻⁷⁾。

一方, ダクラタスビル / 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^{6, 7)}。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 になった症例は 5 例認められた。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⁶⁾。

さらに日本では, ダクラタスビル / アスナプレビル併用療法の第Ⅲ相の治療が行われた⁸⁾。対象症例の背景は, non-responder 群 87 例, IFN / RBV 併用療法不耐容または不適格例群 135 例でそれぞれ年齢 60 歳, 64 歳, 性別 (男 / 女) 39/48, 38/97, IL28B Genotype (rs12979860) (CC/CT, TT) 16/71, 94/41, HCV RNA 量 (Log IU/mL) 6.8, 6.6 であった (表 3)。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) 75.2%, 12 週目 (cEVR) 91.0%, 24 週目または治療終了時 (EOT) 92.3%, 治療終了後 4 週目 (SVR4) 88.7%, 治療終了後 12 週目 (SVR12) 85.1%, 治療終了後 24 週目 (SVR24) 84.7% であった (図 5)。Non-responder 群, IFN / RBV 併用療法不耐容または不適格例群での治療終了後 24 週目陰性化率 (SVR24) は, それぞれ 80.5%, 87.4% であっ

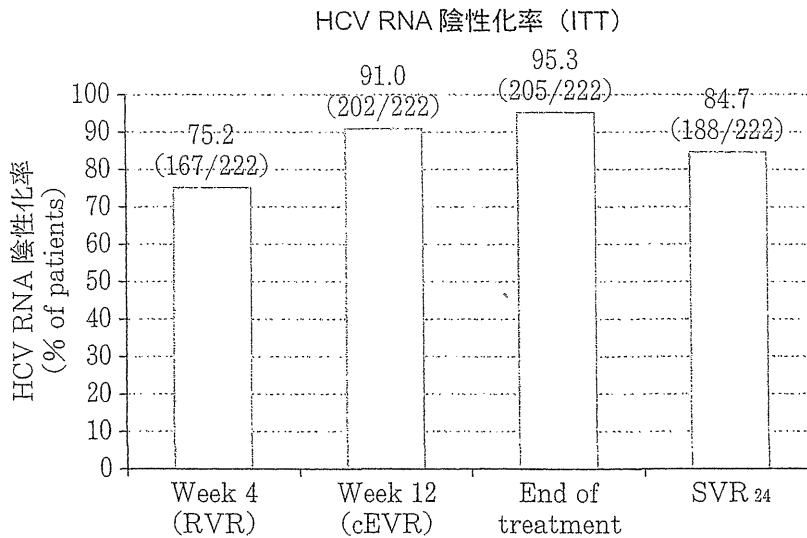


図 8 ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の抗ウイルス効果 (第Ⅲ相試験)

HCV RNA 陰性化率を ITT で示した。

End of treatment : 24 週間治療終了時および中止時

ITT : intention to treat analysis, SVR : sustained virological response

(文献 8 より)

た。さらに肝硬変症例では、90.9% (20/22) の SVR₂₄ であった。また IL28B の Genotype 別では、CC 群と CT, TT 群で治療終了後 24 週目 (SVR₂₄) はそれぞれ 84.5%, 84.8% であった。そのほか、年齢、性別、開始時の HCV RNA 量で治療効果に差を認めなかった。治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は non-responder 群, IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群で、それぞれ 6 例 (7.9%), 11 例 (8.5%) であった。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 non responder 群, IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群でそれぞれ 10 例 (11.5%), 4 例 (3.0%) であった。また治療終了時 HCV RNA 陽性例がそれぞれ 1 例, 2 例であった。一方、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の中止例は 11 例 (5.0%) で AST, ALT 値上昇が 10 例, 重症筋無力症 1 例であった。Grade 3/4 の有害事象は 13 例 (5.9%) で認められたが、鼻咽頭炎, 頭痛, 発熱などが主であった。Grade 3/4 の ALT 値の上昇例では治療後速やかに ALT 値は改善していた。

ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の第Ⅲ相試験での 34 例の治療不成功例中 29 例で、治療開始前に NS5A 領域の L31M/V または Y93H のアミノ酸変異が認められていた。また治療前に NS5A 領域の L31M/V または Y93H のアミノ酸変異が認められていた 37 例では、non-responder 群 14 例中 4 例が SVR₂₄ になり、IFN/RBV 併用療法不耐容または不適格例群 23 例では 11 例が SVR₂₄ になった。治療開始時 NS3 領域の D168E のアミノ酸変異を認めた症例は 2 例であったが、1 例が SVR になった。一方、治療薬のコンプライアンスの検討では、95% 以上のコンプライアンスで SVR₂₄ は 92.7% (179/193) であったが、95% 未満では 31.0% (9/29) であった。しかし 95%

未満のコンプライアンスであった 29 例中 15 例は効果不十分での中止例であった。

さらに最近欧米、アジア (台湾、韓国)、オーストラリアなどを中心に行われたダクラタスビル / アスナプレビル併用療法第Ⅲ相試験の成績が報告された⁹⁾。Genotype 1b 型の C 型慢性肝炎および肝硬変症例を対象として行われたこの臨床研究では、naive 例で 90% (182/205)、前治療 Peg-IFN / RBV の non-responder 例で 82% (168/205)、IFN / RBV 併用療法不耐容または不適格例で 82% (192/235) の SVR 率であったと報告されている。AST・ALT 値上昇による副作用中止例は、各群でそれぞれ 3%、1%、1%であり安全性、忍容性が保たれていたと報告されている。

3 その他の IFN フリー療法

NS5B の核酸アナログ型のポリメラーゼ阻害薬である sofosbuvir と NS5A 阻害薬である ledipasvir やリバビリンを併用した治験の成績も海外から報告されている。Genotype 1 型の naive の C 型慢性肝炎症例に sofosbuvir と ledipasvir をリバビリン併用または非併用で 12 週間または 24 週間投与した成績が報告されている¹⁰⁾。Sofosbuvir と ledipasvir 投与 12 週間群で 99%、リバビリン併用 12 週間群で 97%、sofosbuvir と ledipasvir 投与 24 週間群で 98%、リバビリン併用 24 週間群で 99% の SVR12 率であった。また同様に Genotype 1 型で前治療 Peg-IFN とリバビリン併用療法 (プロテアーゼ阻害薬併用ありの症例も含む) での非著効例に対する sofosbuvir と ledipasvir の治療成績も報告されている¹¹⁾。Sofosbuvir と ledipasvir 投与 12 週間群で 94%、リバビリン併用 12 週間群で 96%、sofosbuvir と ledipasvir 投与 24 週間群で 99%、リバビリン併用 24 週間群で 99% の SVR12 率であった。いずれも重篤な副作用は認めなかったと報告されている。また Genotype 2 型、3 型に対する sofosbuvir/リバビリンの併用療法では、12 週間の投与で Genotype 2 型で 93%、24 週間投与の Genotype 3 型で 85% が SVR12 に達したと報告されている¹¹⁾。

さらに海外ではプロテアーゼ阻害薬である ABT-450、NS5A 阻害薬である ABT-267、非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬である ABT-333 とリトナビル(r)およびリバビリン併用療法の第Ⅱ相試験^{13) 15)}が行われた。ABT-450/r、ABT-333、ABT-267 とリバビリン併用療法 (Aviator study) の成績を示す。Genotype 1 型の naive と前治療 Peg-IFN とリバビリン併用療法での null response の慢性肝炎症例を対象とした ABT-450/r、ABT-267、ABT-333 とリバビリン併用療法 8 週間、12 週間、24 週間投与の治療が行われた^{14) 15)} (Phase II b)。すべての治療群では、ABT-450/r が含まれているが、ABT-267、ABT-333 とリバビリン併用群では、naive 例の 8 週間投与で 88%、12 週間投与で 96%、24 週間投与で 90% と高い SVR 率が示されている。同様に前治療 Peg-IFN とリバビリン併用療法での null response の症例でも、ABT-450/r、ABT-267、ABT-333 とリバビリン併用群 12 週間投与で 93%、24 週間投与で 95% と高い SVR 率であった。また ABT-267、ABT-333 とリバビリンの 3 剤のうち 2 剤と ABT-450 を併用した群においても 83 ~ 89% の SVR 率を認めていた。この臨床試験においても副作用の多くは倦怠感と頭痛であった。このように naive 例、null responder 症例いずれにおいても 12 週間投与で高い SVR 率を認めている。これらの治療薬での日本

での臨床試験が始まっており、今後の成績が期待されている。

Ⅲ

今後の IFN フリー DAA 併用療法

日本の C 型肝炎患者は高齢化してきていることを考えると、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 DAAs の併用療法が C 型肝炎治療の中心になると予測される。ダクラタスビル / アスナプレビル併用療法は、日本肝臓学会と厚労省のガイドラインにも記載されている^{16,17)} プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬とポリメラーゼ阻害薬は今後治療の中心的な薬剤になる可能性が高い薬剤であり、今後の臨床試験成績が注目されている。C 型肝炎の治療は、その時にできる最善の治療を行っていくことが大切なことである。

(鈴木 文孝)

文 献

- 1) Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, et al : Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat* 19 : e112-119, 2012.
- 2) Toyota J, Ozeki I, Karino Y, et al : Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. *J Viral Hepat* 20 : 167-173, 2013.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2083-2091, 2014.
- 9) Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al : All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b : a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 28 July 2014 doi : 10.1016/S0140-6736 (14) 61059-X.
- 10) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al : Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 370 : 1889-1898, 2014.
- 11) Afdhal N, Reddy RK, Nelson DR, et al : Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 370 : 1483-1493, 2014.
- 12) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al : Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 370 : 1993-2001, 2014.
- 13) Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al : Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 368 : 45-53, 2013.
- 14) Asselah T : ABT-450 combined with ritonavir, in addition to ABT-333 and ribavirin : A race for an

4. DAAsによるIFNフリー療法 (IFN free regimen)

interferon-free regimen to cure HCV infection. *J Hepatol* 59 : 885-888, 2013.

- 15) Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson D, Zeuzem S, et al : Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/R, ABT-267, ABT- 333 ± ribavirin in patients with chronic HCV GT1 infection : results from the aviator study. *J Hepatol* 58 : A3, 2013.
- 16) 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」. www.vhfj.or.jp/04.support/pdfdir/h26guideline.pdf
- 17) 日本肝臓学会編 : C 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版). 2014 年 9 月.
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c

II 診断編

3. 宿主遺伝子診断

B ITPA

要点

- C型肝炎治療薬のリバビリンは貧血を進行させる。
- リバビリンによる貧血は ITPA 活性と関連する。
- ITPA 活性に関連する遺伝子多型の存在が明らかとなり、わが国では、約 75%が溶血誘導性、25%が抑制性の ITPA を有する。
- ITPA は、リバビリンを含む抗 HCV 治療の貧血予測に有用である。
- 最終的な治療効果への影響は少ない。

はじめに

リバビリンは、C型肝炎治療の著効率上昇に有効であるが、貧血の進行が臨床的な問題点である。近年、急速に発達したゲノムワイド関連解析の研究により、リバビリンにより生じる貧血が、inosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子関連領域にある一塩基多型 (SNP) と関連していることが明らかになった。

I C型肝炎の治療の進歩とリバビリン

C型肝炎慢性肝炎に対して、1992年にインターフェロン (IFN) 単独治療が可能となったが、2001年に IFN との併用薬としてリバビリンが登場し有効率が上昇した。2004年には PEG-IFN とリバビリンの 48 週間併用療法が可能となり、難治例でも 50%以上に著効を期待できるようになった。

リバビリンは、グアノシン類似の合成プリンヌクレオシドアナログである。RNA および DNA ウイルスに対する抗ウイルス活性を示すことから、C型肝炎ウイルスに対しても検討された。単独投与では ALT 改善効果を認めるもののウイルス陰性化は示されなかったが、IFN と併用することで有効性が向上することが明らかとなり、治療のキードラッグとなった。

II リバビリンによる貧血の機序

リバビリン治療に関連して最も重要な副作用は貧血である。

リバビリンは、肝臓以外に赤血球に多く蓄積する。赤血球膜上にある受動拡散型の es 型トランスポーターにより赤血球中に取り込まれてリン酸化を受け、最終的にリバビリン 3リン酸 (RTP) となる。肝細胞などの有核細胞では脱リン酸化が起こるが、赤血球には核がないため、脱リン酸化されずに RTP が蓄積する。アデノシン酸 3リン酸 (ATP) レベルは RTP と競合するために低下し、抗酸化ストレス作用が低下し、溶血性貧血をきたす¹⁾。

III ヒトゲノム解析で明らかになった貧血の原因：ITPA

Fellay らは、PEG-IFN とリバビリンの併用治療を行った C型肝炎 1,286 例のヒトゲノムを解

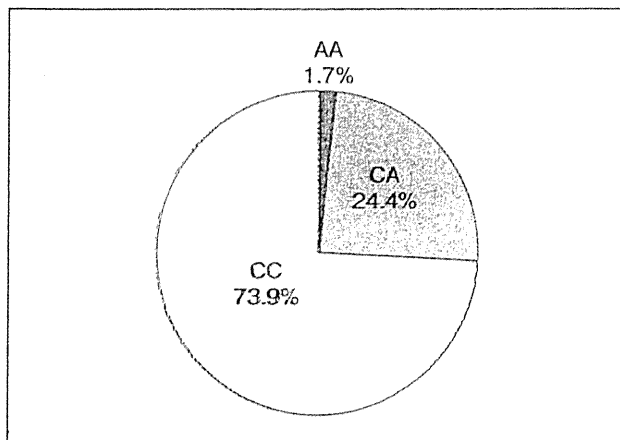


図1 当科におけるC型慢性肝炎症例のITPA遺伝子多型(rs1127354)のSNP別分布(n=981)

析し、20番目の染色体上のITPA遺伝子関連領域にあるSNPs(rs1127354, rs7270101)が、高度の貧血と関連していることを明らかにした²⁾。その後、日本人の場合はrs1127354が唯一の原因変異であることが明らかにされた³⁾。

ITPAは、イノシン3リン酸(ITP)やイノシン2リン酸(IDP)をイノシン1リン酸(IMP)に脱リン酸化する酵素である。rs1127354はITPAのエクソン2上の32番目のアミノ酸置換に関連し、塩基がCからAに置換すると、アミノ酸がプロリンからスレオニンに変化し、ITPA活性の低下をきたす。ITPAの活性は、ヘテロ型では約30%に低下し、ホモ型置換では0%となる⁴⁾。

ITPA遺伝子多型(rs1127354)は、CC/CA/AAの組み合わせがあり、当科のC型肝炎症例においては、それぞれ73.9%/24.4%/1.7%の頻度であった(図1)。

われわれはIFNとの併用前にリバビリンのみを4週間先行投与し、リバビリン単独投与中の血球系の変動を検討した⁵⁾。その結果、ITPA遺伝子多型により貧血の進行に差があることを実証した(図2)。

IV C型肝炎に対するPEG-IFN+リバビリン併用療法とITPA：当科の成績

当科におけるC型慢性肝炎症 174例に対する

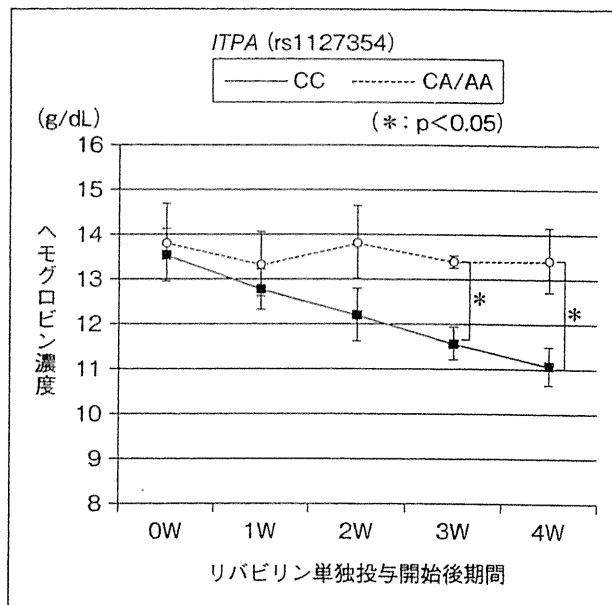


図2 リバビリン単独投与中のヘモグロビンの推移とITPA遺伝子多型

PEG-IFN+リバビリン併用療法時のヘモグロビン減少とITPA遺伝子多型の関連を示す(図3, 4)。治療開始4週間のヘモグロビン平均減少量は、ITPA CC症例は2.2(g/dL)、CA/AA症例では0.8(g/dL)であった。また、治療開始4週間にヘモグロビンが2.0(g/dL)以上減少する例は、CC症例の61.5%に対してCA/AA症例では1.9%、さらに、3.0(g/dL)以上減少する例は、CC症例で22.1%であったが、CA/AA症例では認めなかった。

このように、リバビリン併用治療症例におけるヘモグロビンの減少はITPA遺伝子多型と強く関連していることが示され、治療前にITPA遺伝子多型の情報が得られれば、貧血やリバビリンのアドヒアランスなどの予測に有用である。

V ITPA活性低下によるリバビリン誘発性貧血抑制の機序(図5)

1 イノシン酸とリバビリン

イノシンのリン酸化体であるイノシン酸は、アデノシンやグアノシンのリン酸化物における中間体である。IMPが、イノシン1リン酸脱水素酵

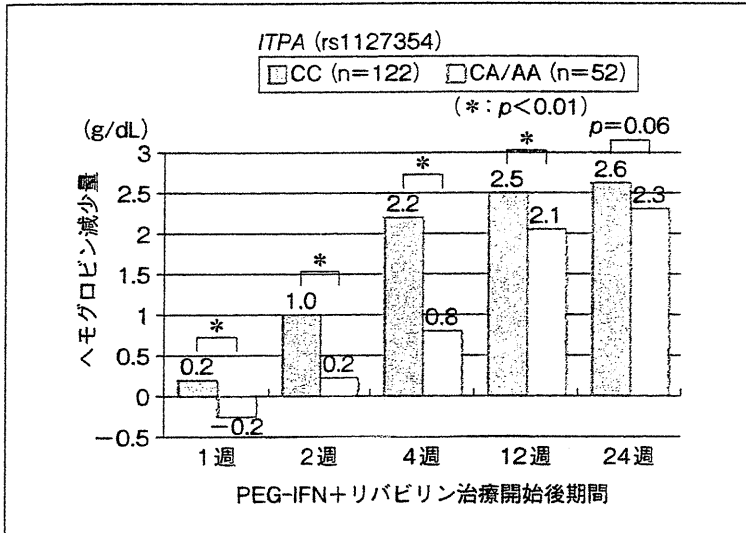


図3 ITPA 遺伝子多型別の PEG-IFN+リバビリン治療経過中ヘモグロビン減少量 (n=174)

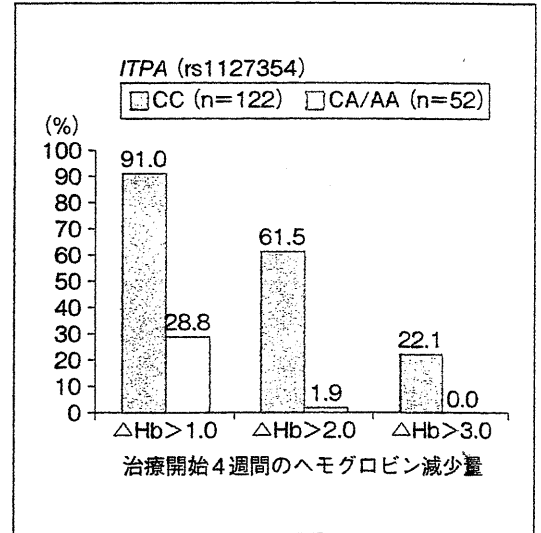


図4 PEG-IFN+リバビリン併用療法開始後4週間の ITPA 遺伝子多型別ヘモグロビン減少度

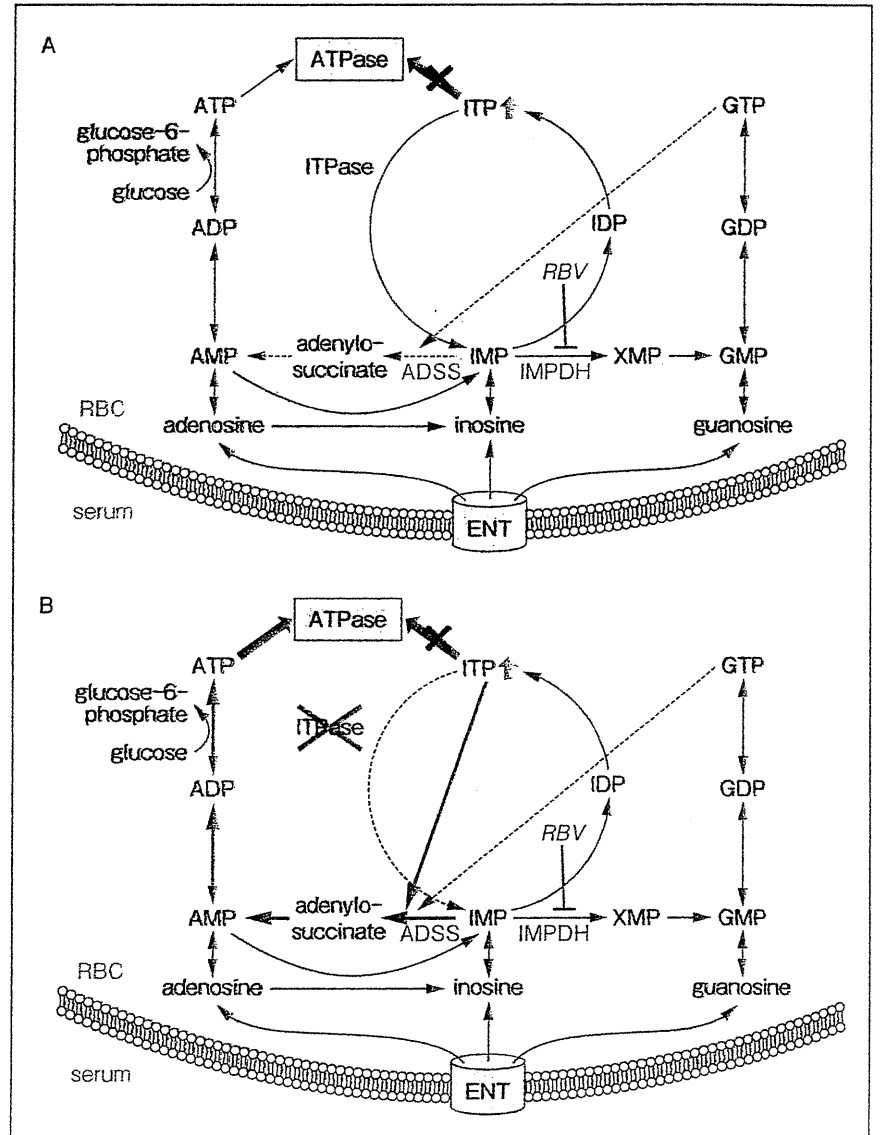
図5 ITPA 活性低下によるリバビリン誘発性貧血抑制の機序

A: ITPA 活性が正常の場合、リバビリンにより IMPDH が抑制されて GTP レベルが低下する結果、ADSS 活性が低下し ATP 減少をきたし溶血が進行する。

B: ITPA 活性低下の場合、代謝されずに蓄積した ITP により ADSS 活性が維持され、ATP レベルが保たれる。

(ADSS: アデニロコハク酸合成酵素, ENT: es 型ヌクレオチドトランスポーター, IMPDH: イノシン 1 リン酸脱水素酵素, XMP: キサンチン 1 リン酸)

(文献 7 より改変)



素 (IMPDH) を介してキサンチン, グアノシンのリン酸化物へ, アデニロコハク酸合成酵素 (ADSS) を介してアデノシンのリン酸化物への合成を進める。

リバビリンの抗ウイルス効果に関して, Lauらは複数の機序を示唆しているが, その一つに, RMPによる IMPDH 活性の抑制作用を挙げている⁶⁾。IMPDH 活性の低下がグアノシン3リン酸 (GTP) 合成を低下させ, ウイルス増殖に抑制的に作用する。

一方, GTP の減少は ADSS 活性を低下させ, 結果的に ATP の減少へつながるが, これがリバビリンにより誘発される貧血の一因ともなっている。

2 ITPA 活性低下によるリバビリン誘発性貧血の抑制

ITPA 活性低下とリバビリン誘発性貧血抑制の関連については, ITPA 活性が低下した場合 (ITPA 遺伝子多型が CA あるいは AA), 赤血球内に蓄積した ITP が欠乏した GPT にかわって ADSS 活性を維持し, ATP レベルの低下を軽減することが明らかされた⁷⁾。

VI ITPA 遺伝子多型と治療効果との関連

ITPA 遺伝子多型は治療中の貧血に関連する因子であり, C 型肝炎に対する IFN とリバビリンの併用療法の最終的な治療効果には関連しないとの報告が多い。PEG-IFN とリバビリンに, プロテアーゼ阻害薬のテラプレビルを加えた 3 剤併用療法の治療効果予測にも ITPA は関与しないと報告されている⁸⁾。

しかし, C 型肝炎に対するリバビリン併用療法において, リバビリンの投与率は治療効果に関連する可能性があり, ITPA 遺伝子多型は有用な情

報となる。

まとめ

ITPA はリバビリンによる貧血の程度に関連する酵素である。ITPA 遺伝子多型は, リバビリンを併用する治療における貧血程度や推移の予測に有用な情報となる。

(髭 修平・豊田成司)

文献

- 1) De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al : Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection : role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 31 : 997-1004, 2000
- 2) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al : ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 464 : 405-408, 2010
- 3) Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al : ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 139 : 1190-1197, 2010
- 4) Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, et al : Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. *Hum Genet* 111 : 360-367, 2002
- 5) Kobayashi T, Hige S, Terashita K, et al : Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 47 : 1228-1237, 2012
- 6) Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al : Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 35 : 1002-1009, 2002
- 7) Hitomi Y, Cirulli ET, Fellay J, et al : Inosine triphosphate protects against ribavirin-induced adenosine triphosphate loss by adenylosuccinate synthase function. *Gastroenterology* 140 : 1314-1321, 2011
- 8) Chayama K, Hayes CN, Abe H, et al : IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 204 : 84-93, 2011

Annual Review 消化器 2015

2015年1月30日発行

中外医学社

3. C型肝炎治療の新展開

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学講師 平松直樹

同 助教 小瀬嗣子

同 教授 竹原徹郎

key words chronic hepatitis C, direct acting antivirals, NS3/4A protease inhibitor, NS5A inhibitor, NS5B polymerase inhibitor

動 向

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は, interferon (IFN) 徐放剤である pegylated interferon (Peg-IFN) と経口抗ウイルス薬である ribavirin (RBV) の併用療法から, HCV 選択的抗ウイルス薬である direct acting antivirals (DAAs; NS3/4A protease 阻害剤, NS5A 阻害剤, NS5B polymerase 阻害剤) を中心とした治療へと変遷した. 本邦では, genotype 1 型症例に対して NS3/4A protease 阻害剤である telaprevir (TLV) と Peg-IFN/RBV, simeprevir (SMV) と Peg-IFN/RBV の 3 剤併用療法が使用可能となった後, さらなる治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して IFN を併用しない経口 DAAs のみの併用療法の開発が進み, まず NS3/4A protease 阻害剤である asunaprevir (ASV) と NS5A 阻害剤である daclatasvir (DCV) の 2 剤併用療法が使用可能となった. 本稿では, DAAs を中心とした新規治療法の開発状況について最近の知見を紹介する.

A. DAAs 併用療法

C型肝炎に対する新たな治療薬として, HCV 選択的抗ウイルス薬である DAAs の開発が進み, Peg-

IFN/RBV との併用療法 (IFN based regimen) や, IFN を併用しない経口 DAAs のみの併用療法 (IFN free regimen) などの臨床試験が進んでいる. 本稿では, 本邦で使用可能である治療法および, 臨床試験が行われている治療法について述べる.

1. IFN based regimen

IFN をプラットフォームとした治療法は, それぞれ, Peg-IFN/RBV と NS3/4A protease 阻害剤, NS5A 阻害剤, NS5B polymerase 阻害剤を併用する臨床試験が海外で行われた. 本邦では, NS3/4A protease 阻害剤と Peg-IFN/RBV, NS5A 阻害剤と Peg-IFN/RBV を併用する臨床試験が行われ, 現在, NS3/4A protease 阻害剤と Peg-IFN/RBV の 3 剤併用療法が一般臨床で使用可能となっている.

a. TLV/Peg-IFN/RBV 併用療法

第一世代の NS3/4A protease 阻害剤である TLV は, 2011 年 5 月に米国で保険認可され, 本邦においても 2011 年 11 月に保険認可された.

本邦における, genotype 1 型 C 型慢性肝炎に対する TLV/Peg-IFN α 2b/RBV 3 剤併用療法 (TLV/Peg-IFN α 2b/RBV 12 週投与後 Peg-IFN α 2b/RBV 12

週投与)の第Ⅲ相試験の著効率は、未治療例で73%、前治療再燃例で88%、前治療無効例で34%であった^{1,2)}。

TLV/Peg-IFN/RBV市販後の結果も報告されている。本邦からは、TLV/Peg-IFN α 2b/RBV 3剤併用療法においてTLV2250mgとTLV1500mgを比較するランダム試験の結果、genotype 1b型C型肝炎81例³⁾と、IL28B遺伝子TTもしくは前治療再燃のgenotype 1b型C型肝炎52例⁴⁾におけるTLV1500mg群/TLV2250mg群の著効率がそれぞれ、85%/85%、92%/92%と同等であったことが報告された。この他、genotype 1b型C型肝炎120例に対するTLV/Peg-IFN α 2b/RBV 3剤併用療法の結果、著効率は60歳超の高齢者においても77%と、60歳以下の84%と遜色ないことが報告された⁵⁾。一方、genotype 1b型C型肝炎166例に対するTLV/Peg-IFN α 2b/RBV 3剤併用療法の結果、TLV中止率は26%で、65歳以上の高齢者や体重当たりのTLV投与量の多い症例でTLV中止率が高く、65歳以上かつTLV35mg/kg/日以上投与症例の58%がTLV中止に至ったことや、TLV25～35mg/kg/日の群で最も著効率が高率であったことが報告された⁶⁾。欧州からは、既治療のgenotype 1型非代償性肝硬変292例に対するTLV/Peg-IFN α 2a/RBV 3剤併用療法の結果、治療開始16週までに重篤な副作用を45%に認め、15%は治療中止に至り、うち5例(2.6%)が死亡したと報告されている⁷⁾。

TLVは、genotype 1型だけでなくgenotype 2型に対しても抗ウイルス活性を有している。本邦における、既治療のgenotype 2型C型肝炎に対するTLV/Peg-IFN α 2b/RBV 3剤併用療法(TLV/Peg-IFN α 2b/RBV 12週投与後Peg-IFN α 2b/RBV12週投与)の第Ⅲ相試験⁸⁾の最終結果が、第50回日本肝臓学会総会において報告され、著効率は、前治療再燃で88%(95/108)、前治療無効例で50%(5/10)であった。

b. SMV/Peg-IFN/RBV併用療法

第二世代のNS3/4A protease阻害剤であるSMVは、海外、本邦ともに2013年12月に保険認可された。

SMV/Peg-IFN/RBV 3剤併用療法は、第Ⅱ相試験として、欧米においてgenotype 1型未治療例に対するPILLAR⁹⁾、genotype 1型既治療例に対するASPIRE¹⁰⁾、本邦においてgenotype 1型未治療例に対するDRAGON¹¹⁾が行われ、第Ⅲ相試験として、欧米においてgenotype 1型未治療例に対するQUEST-1¹²⁾、QUEST-2¹³⁾、genotype 1型既治療例に対するPROMISE¹⁴⁾、本邦においてCONCERTO¹⁵⁻¹⁷⁾が行われた。以下に第Ⅲ相試験の結果を述べる。

QUEST-1¹²⁾、QUEST-2¹³⁾は、未治療のgenotype 1型C型肝炎(代償性肝硬変含む)394例、391例、PROMISE¹⁴⁾は、前治療再燃のgenotype 1型C型肝炎(代償性肝硬変含む)393例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV (PR) 48週投与群を対照として、SMV (150mg) /PR 12週投与後PR 12週投与群を比較した試験であり、SMV群では併用するPRは、RGT criteria (治療開始4週HCV-RNA < 25IU/mLかつ治療開始12週HCV-RNA検出せず)を満たす症例では24週、満たさない症例では48週投与された(QUEST-2のPeg-IFNは α 2a, α 2bを含む)。この結果、QUEST-1、QUEST-2、PROMISEにおける著効率は、対照群の50%、50%、36%に比し、SMV群で80%、81%、79%(genotype 1b: 90%、82%、86%)と、いずれもSMV群で有意に高率であった。SMV群のIL28B SNP(rs12979860)別の著効率は、major alleleのCC/minor alleleのCT/minor alleleのTT別に、QUEST-1で94%/76%/65%、QUEST-2で96%/80%/58%、PROMISEで89%/78%/65%、肝線維化別の著効率は、METAVIR F0-2/F3/F4別に、QUEST-1で83%/78%/58%、QUEST-2で85%/67%/65%、PROMISEで82%/73%/74%であった。

本邦で行われたCONCERTOは治療対象および治療方法 (Peg-IFN α 2aあるいは α 2b) により4試験で構成された。CONCERTO-1¹⁵⁾ は、未治療のgenotype 1型C型肝炎183例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV (PR) 48週投与群を対照として、SMV (100mg) /PR 12週投与後PR 12週投与群を比較した試験であり、SMV群では併用するPRは、RGT criteria (治療開始4週HCV-RNA < 1.2 log IU/mLかつ治療開始12週HCV-RNA検出せず)を満たす症例では24週、満たさない症例では48週投与された(48週投与となった症例は1例のみ)。この結果、著効率は、対照群の57% (34/60)に比し、SMV群で89% (109/123)とSMV群で有意に高率であった。また、SMV群のIL28B SNP(rs8099917)別の著効率は、major alleleのTTで94% (77/82)、minor alleleのTG/GGで71% (30/42)であった。重篤な有害事象の発症率は、対照群10%に対し、SMV群3.3%であった。CONCERTO-2¹⁶⁾ は、前治療無効のgenotype 1型C型肝炎106例を、SMV (100mg) /PR 12週投与後PRBV 12週投与群とSMV (100mg) /PR 24週投与群に振り分け、CONCERTO-1と同様のRGT下で行い、著効率は51% (27/53)、36% (19/53)であった。CONCERTO-3¹⁶⁾ は、前治療再燃のgenotype 1型C型肝炎49例に対し、SMV (100mg) /PR 12週投与後PR 12週投与をCONCERTO-1と同様のRGT下で行い、著効率は90% (44/49)であった。CONCERTO-4¹⁷⁾ は、Peg-IFN α 2bを用いて、未治療のgenotype 1型C型肝炎24例、前治療再燃のgenotype 1型C型肝炎29例に対し、SMV (100mg) /Peg-IFN α 2b/RBV (PR) 12週投与後PR 12週投与をCONCERTO-1と同様のRGT下で行い、前治療無効のgenotype 1型C型肝炎29例に対し、SMV (100mg) /PR 12週投与後PR 36週投与を行った。著効率は未治療例で92% (44/49)、再燃例で97% (28/29)、無効例で38% (10/26)であった。

c. Vaniprevir/Peg-IFN/RBV併用療法

第二世代のNS3/4A protease阻害剤であるvaniprevir (VNV) は、本邦において2014年9月に保険認可された。

欧米でのVNVの第II相試験として、未治療のgenotype 1型C型慢性肝炎94例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV (PR) 48週投与群を対照として、用量・用法の異なるVNV (300mg \times 2/日, 600mg \times 2/日, 600mg/日, 800mg/日)とPRとの3剤併用4週投与後PR44週投与群を比較した試験が行われ、治療開始4週時点のHCV-RNA陰性化および著効率は、対照群の6% (1/18), 63% (12/19)に比し、VNV 300mg \times 2/日併用群で75% (12/16), 61% (11/18), 600mg \times 2/日併用群で79% (15/19), 80% (16/20), 600mg/日併用群で69% (11/16), 78% (14/18), 800mg/日併用群で83% (15/18), 84% (16/19)と、VNV群で有意に高率であった¹⁸⁾。また、既治療のgenotype 1型C型慢性肝炎211例¹⁹⁾ およびC型肝炎硬変74例²⁰⁾ に対し、Peg-IFN α 2a/RBV (PR) 48週投与群を対照として、VNV (600mg \times 2/日) /PR 24週投与群、VNV (600mg \times 2/日) /PR 24週投与後PR 24週投与群、VNV (300mg \times 2/日) /PR 48週投与群、VNV (600mg \times 2/日) /PR 48週投与群を比較した試験が行われ、著効率は、慢性肝炎例でそれぞれ19% (8/42), 71% (27/38), 84% (32/38), 67% (26/39), 78% (32/41)、肝硬変例で14% (2/14), 60% (9/15), 69% (9/13), 53% (8/15), 77% (10/13)であった。

本邦では、VNV (300mg \times 2/日) /Peg-IFN α 2b/RBVの第III相試験²¹⁾ が、未治療例および前治療再燃例に対して行われ、未治療例を対象とした試験の最終結果が第50回日本肝臓学会総会において報告された。未治療のgenotype 1型C型慢性肝炎294例に対し、Peg-IFN α 2b/RBV (PR) 48週投与群を対照として、VNV (300mg \times 2/日) /PR 12週投与後PR 12週投与群、VNV (300mg

×2/日)/PR 24週投与群を比較しているが、著効率はそれぞれ55% (54/98), 84% (82/98), 85% (82/97)であった。

2. IFN free regimen

NS3/4A protease阻害剤やNS5A阻害剤, NS5B polymerase阻害剤の開発が進み, IFNを併用せず, 経口DAAsを併用する臨床試験が進んでいる。以下に, 本邦で臨床試験が行われているIFN free regimenについて述べる。

a. Asunaprevir/Daclatasvir併用療法

第二世代のNS3/4A protease阻害剤であるASVとNS5A阻害剤であるDCVの併用療法は, 本邦において2014年7月に保険認可された。

欧米でのASV/DCV併用療法の第II相試験^{22,23)}として, Peg-IFN/RBVが無効(治療開始12週時点での2 log未満のHCV-RNA減少)であったgenotype 1型C型慢性肝炎21例に対し, ASV (600mg×2/日)/DCV(60mg/日) 2剤併用24週投与群と, ASV (600mg×2/日)/DCV(60mg/日)/Peg-IFN α 2a/RBV4剤併用24週投与群を比較した試験が行われ, 4剤併用群(genotype 1a: 9例, genotype 1b: 1例)では10例全例に著効が得られたのに対し, 2剤併用群ではgenotype 1bの2例に著効が得られたが, genotype 1aの9例のうち著効は2例, 治療後再燃が1例, 治療中のbreakthroughが6例であり, genotype 1aが治療抵抗性であることが報告された。また, Peg-IFN/RBVが無効(治療開始12週時点での2 log未満のHCV-RNA減少)であったgenotype 1b型C型慢性肝炎38例に対し, ASV(600mg/日)/DCV (60mg/日)2剤併用24週投与群と, ASV (600mg×2/日) /DCV (60mg/日) 2剤併用24週投与群を比較した試験が行われ, 著効率は83%(15/18), 60%(12/20)と報告された。

本邦におけるASV/DCV併用療法の第II相試

験^{24,25)}では, Peg-IFN/RBVが無効(治療開始12週時点での2 log未満のHCV-RNA減少)であったgenotype 1b型C型慢性肝炎21例とIFN不適応/不耐容のgenotype 1b型C型慢性肝炎22例に対し, ASV(600mg×2/日, その後200mg×2日に減量)/DCV(60mg/日)2剤併用24週投与が行われ, 著効率は, 前治療無効例で90%(19/21), IFN不適格/不耐容例で64% (14/22)であった。また, 治療前ならびに治療経過中のHCVアミノ酸変異と治療効果との関連について, 治療前にHCV NS5A領域のY93多型を有する症例は43例中10例であり, このうち5例は著効が得られたが(前治療無効3/3例, 不適格/不耐容2/7例), 3例はbreakthrough, 2例は治療後再燃した。また, breakthroughの3例と治療後再燃の4例は, breakthrough時, もしくは再燃時に, 全例においてHCV NS5A領域のY93変異とともにL31変異を伴い, さらに, HCV NS3領域のD168に新たな変異が出現していた。

引き続き行われた第III相試験²⁶⁾では, Peg-IFN/RBVが無効(治療中HCV-RNA陰性化なし)であったgenotype 1b型C型慢性肝炎87例とIFN不適格/不耐容のgenotype 1b型C型慢性肝炎135例に対し, ASV (100mg×2/日)/DCV (60mg/日) 2剤併用24週投与が行われ, 著効率は, 前治療無効例で80% (70/87), IFN不適格/不耐容例で87% (118/135)であった。また, 治療前ならびに治療経過中のHCVアミノ酸変異と治療効果との関連について, 治療前にHCV NS5A領域の多型を有する症例は214例中38例存在し, このうちL31M/Fの8例中5例, Y93Hの29例中16例, L31V/Y93Hの1例で著効が得られなかった。治療前にHCV NS3領域の多型を有する症例は221例中82例存在し, このうちT54Sの2例中1例, T54S/Q80Lの3例, Q80Lの19例中4例, Q80L/S122Gの4例中1例, S122Gの52例中8例, D168Eの2例中1例で著効が得られなかった。

また、著効が得られなかった34例（前治療無効：17例，IFN不適格/不耐容：17例）のうち，治療前からのNS5A領域（L31もしくはY93）の多型は23例，NS3領域の多型は15例であったが，治療後には33例にNS5A領域の変異，28例にNS3領域D168の変異が認められ，さらに治療終了後24週時に追跡可能な29症例のうち，28例にNS5A領域（L31，Y93，P32）の変異，17例にNS3領域（D168）の変異が残存していた。以上より，治療前のNS5A領域L31およびY93多型を有する症例では著効率が低率となり，治療後も長期にわたってNS5A領域の変異株が残存する可能性が示唆されている。本療法は2014年7月に本邦で保険認可されたが，ASV/DCV併用療法治療症例におけるY93/L31遺伝子多型と治療効果については，市販後にも十分に検討する必要がある。

ASV，DCV，非核酸型のNS5B polymerase阻害剤であるBeclabuvir (BCV)の併用療法の第IIa相試験²⁷⁾では，未治療のgenotype 1型C型慢性肝炎66例に対し，ASV(200mg×2/日)/DCV(60mg/日)/BCV(75mg×2/日)12週投与と24週投与，ASV(200mg×2/日)/DCV(60mg/日)/BCV(150mg×2/日)12週投与と24週投与が行われ，著効率はそれぞれ94% (15/16)，94% (15/16)，89% (16/18)，94% (15/16)と報告された。現在，本邦において未治療もしくは，前治療再燃・無効，IFN不耐容であったgenotype 1型C型肝炎に対する第III相試験が進行中である。

b. Sofosbuvir/RBV併用療法

Sofosbuvir (SOF)は核酸型のNS5B polymerase阻害剤で，HCV genotypeに関わらず強い抗ウイルス効果を有することから注目を集めている。SOFの併用療法は，欧米において第II相試験としてELECTRON²⁸⁻³¹⁾，LONESTAR³²⁾が行われ，第III相試験としてgenotype 1型に対するION-1，

ION-2，ION-3³³⁻³⁵⁾，genotype 2/3型に対するFISSION³⁶⁾，POSITRON³⁷⁾，FUSION³⁷⁾，NEUTRINO³⁶⁾，VALENCE³⁸⁾，本邦において第III相試験としてgenotype 1型に対するGS-US-334-0113，genotype 2型に対するGS-US-334-0118試験の結果が報告されている^{39,40)}。

ELECTRON²⁸⁻³¹⁾では，HCV genotypeと治療歴別に異なるregimenで試験が行われている。Genotype 2/3型では，未治療のC型肝炎に対し，SOF(400mg/日)/Peg-IFN α 2a/RBV (PR)12週投与(11例)，SOF/PR 8週投与後SOF/RBV 4週投与(10例)，SOF/PR 4週投与後SOF/RBV 8週投与(9例)，SOF/RBV 12週投与(10例)が行われ，全ての群において全例に著効が得られた²⁸⁾。一方，既治療例のC型肝炎に対するSOF/RBV 12週投与群(25例)の著効率は68%であった²⁹⁾。Genotype 1型では，未治療および前治療無効(Peg-IFN/RBV治療開始12週時点でのHCV-RNA減少が2 log未満)のC型肝炎に対し，SOF/RBV 12週投与が行われ，著効率は，未治療例で84% (21/25)であったが，前治療無効例では10% (1/10)と低率であった²⁸⁾。このため，SOF/RBVにNS5A阻害剤であるledipasvir (LDV)もしくは非核酸型NS5B polymerase阻害剤であるGS9669を併用する試験³⁰⁾が行われた。この結果，SOF(400mg/日)/LDV(90mg/日)/RBV 12週投与群の著効率は，未治療例(25例)，前治療無効例(9例)ではともに100%，SOF/LDV/RBV 6週投与群の著効率は，未治療例(25例)で68%，SOF(400mg/日)/GS9669(500mg/日)/RBV 12週投与群の著効率は，未治療例(25例)で92%，前治療無効例(10例)で100%であった。さらに，前治療無効(Peg-IFN/RBV治療開始12週時点でのHCV-RNA減少が2 log未満)のC型肝炎硬変に対し，SOF(400mg/日)とLDV(90mg/日)のfix-dose combination (SOF/LDV FDC)12週投与(10例)もしくはSOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与(9例)が行われ，著効率

はそれぞれ70%, 100%であり, genotype 1型の肝線維化が進展 (F3~4) した既治療例に対するSOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与群 (25例) の著効率は100%であった。一方, 肝線維化が軽度 (F0-2) な未治療例に対するSOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与群 (25例) の著効率は68%であった³¹⁾。

LONESTAR³²⁾では, 未治療のgenotype 1型C型慢性肝炎60例に対し, SOF/LDV FDC8週投与群(20例), 12週投与群 (19例), SOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与群(21例)の無作為割り付けが行われ, 著効率はそれぞれ, 95%, 95%, 100%であった。また, protease阻害剤 (TLVまたはBoceprevir) /Peg-IFN/RBV非著効のgenotype 1型C型肝炎40例(代償性肝硬変22例含む)に対し, SOF/LDV FDC 12週投与群 (19例), SOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与群 (21例) の無作為割り付けが行われ, 著効率はそれぞれ, 95%, 100%であった。このうち, 慢性肝炎例では100% (8例), 100% (10例), 肝硬変例では91% (11例), 100% (11例)であった。

ION-1³³⁾は未治療のgenotype 1型C型肝炎865例 (genotype 1a: 67%, 代償性肝硬変: 16%を含む), ION-2³⁴⁾は既治療(Peg-IFN/RBV, protease阻害剤/Peg-IFN/RBVでの非著効)のgenotype 1型C型肝炎患者440例(genotype 1a: 79%, 代償性肝硬変: 20%を含む)に対し, SOF/LDV FDC 12週投与群と24週投与群, SOF/LDV FDCとRBVの併用の12週投与群と24週投与群に無作為割り付けを行った比較試験であるが, ION-1, ION-2における著効率はそれぞれ99%/98%/97%/99%, 94%/99%/96%/99%であった。

ION-3³⁵⁾は, 未治療のgenotype 1型C型慢性肝炎647例に対し, SOF/LDV FDC 8週投与群と12週投与群, SOF/LDV FDCとRBVの併用8週投与群に無作為割り付けを行った比較試験であるが, 著効率はそれぞれ94%/95%/93%であった。

本邦における第III相試験³⁹⁾では, 未治療および既治療のgenotype 1型C型肝炎 (未治療166例, 既治療175例, 代償性肝硬変76例を含む) に対し, SOF/LDV FDC 12週投与群とSOF/LDV FDCとRBVの併用12週投与群に無作為割り付けが行われ, 著効率はそれぞれ未治療例で100% (83/83), 96% (80/83), 既治療例で100% (88/88), 100% (87/87)であった。

FISSION³⁶⁾は, 未治療のgenotype 2/3型C型肝炎499例(代償性肝硬変を含む)に対し, Peg-IFN α 2a/RBV (PR) 24週投与群を対照として, SOF (400mg/日)/RBV 12週投与群との無作為割り付けを行った比較試験である。この結果, 著効率はいずれも67%であったが, genotype 2型の著効率は, 対照群78%に比しSOF/RBV群97%であり, 肝硬変症例でも91%に著効が得られた。

POSITRON³⁷⁾は, IFN不適格/不耐容/希望なしのgenotype 2/3型C型肝炎278例 (代償性肝硬変を含む) に対し, 無治療群を対照として, SOF (400mg/日)/RBV 12週投与群との2群に1:3で割り付けを行った比較試験である。この結果, 著効率は無治療群0%に対し, SOF/RBV群78%であり, genotype 2型で93%, 肝硬変症例でも94%に著効が得られた。

FUSION³⁷⁾は, 既治療のgenotype 2/3型C型肝炎201例(代償性肝硬変を含む)を, SOF (400mg/日) /RBV 12週投与群と16週投与群との2群に無作為割り付けを行った比較試験である。この結果, 著効率は12週群の50%に比し, 16週群では73%と16週群で有意に高率であったが, genotype 2型の著効率は, 86%に対し94%と有意差はなく, 肝硬変症例でも12週群で60%, 16週群で78%に著効が得られた。

NEUTRINO³⁶⁾は, 未治療のgenotype 1/4/5/6型C型肝炎327例(genotype 1/4が98%を占める) に対し, SOF (400mg/日)/Peg-IFN α 2a/RBV 12週投与を行う試験であるが, 著効率は90%であ

た。

VALENCE³⁸⁾ は、未治療および既治療の genotype 2/3型C型肝炎 (未治療176例, 既治療102例, 代償性肝硬変88例を含む) に対し、無治療群を対照として、SOF (400mg/日) /RBV (genotype 2に12週投与, genotype 3に24週投与) との2群に1:3で割り付けを行った比較試験であるが、SOF/RBV群の著効率は genotype 2で93%, genotype 3で85%であった。

本邦における第III相試験⁴⁰⁾ では、未治療および既治療の genotype 2型C型肝炎患者 (未治療90例, 既治療63例, 代償性肝硬変17例を含む) に対し、SOF (400mg/日) /RBV 12週投与が行われ、著効率は未治療例で98% (88/90), 既治療例で95% (60/63) であった。

以上より, genotype 1型では, SOF/LDVとSOF/LDV/RBVの治療効果に差を認めないことから, SOF/LDV単剤投与で十分な治療効果が得られると考えられる。また, genotype 2型に対しては, SOF/RBV 12週投与で十分な治療効果が得られると考えられる。SOFは genotypeに関わらず高い抗ウイルス作用と安全性を有し, 変異出現率も低率であることから, 次世代のDAAs治療として高い注目を集めている。

c. Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir 併用療法

NS3/4A protease阻害剤である paritaprevir (PRV) [薬物代謝の関係により, ritonavir (r)を併用], NS5A阻害剤である ombitasvir (OMV), 非核酸型NS5B polymerase阻害剤である dasabuvir (DSV)を併用する臨床試験が行われている。PRV/OMV/DSVの併用療法は, 欧米において第II相試験として AVIATOR⁴¹⁾, PEARL-I⁴²⁾ が行われ, 第III相試験として PEARL-II⁴³⁾, PEARL-III⁴⁴⁾, PEARL-IV⁴⁴⁾, SAPPHERE-I⁴⁵⁾, SAPPHERE-II⁴⁶⁾, TURQUOISE-II⁴⁷⁾, 本邦において第II相

試験⁴⁸⁾の結果が報告されている。

AVIATOR⁴¹⁾ は、未治療および前治療無効 (Peg-IFN/RBV治療開始12週時点での2 log未満のHCV-RNA減少)の genotype 1型C型肝炎 (未治療438例, 前治療無効133例) に対し, 未治療例を, PRV (150mg/日) + r (100mg/日) /OMV (25mg/日) /DSV (400mg × 2/日) /RBVを8週 (QUAD8, 80例), 12週 (QUAD12, 79例), 24週 (QUAD24, 80例), PRV + r /DSV /RBVを12週 (no NS5A, 41例), PRV + r /OMV /RBVを12週 (no NS5B, 79例), PRV + r /OMV /DSVを12週 (no RBV, 79例) 投与する5群, 前治療無効例を QUAD12 (45例), QUAD24 (43例), no NS5B (45例) の3群で比較した試験であるが, 著効率は, 未治療例で, QUAD8: 88%, QUAD12: 96%, QUAD24: 90%, no NS5A: 83%, no NS5B: 89%, no RBV: 87%であり, 前治療無効例で, QUAD12: 93%, QUAD24: 95%, no NS5B: 89%であった。

PEARL-I⁴²⁾ は、未治療および前治療無効 (Peg-IFN/RBV治療開始12週時点での2 log未満のHCV-RNA減少)の genotype 1b型C型肝炎, 肝硬変82例に対し, PRV (150mg/日) + r (100mg/日) /OMV (25mg/日) を慢性肝炎例に12週, 肝硬変例に48週投与を行う試験であるが, 慢性肝炎例における著効率は, 未治療 (42例) で95%, 前治療無効例 (40例) で90%であった。

本邦における第II相臨床試験⁴⁸⁾ では, 前治療無効の genotype 1b型C型慢性肝炎73例に対し, PRV (100mg/日) + r /OMV (25mg/日) 12週投与群と24週投与群, PRV (150mg/日) + r /OMV (25mg/日) 12週投与群と24週投与群に無作為割り付けが行われ, 著効率はそれぞれ100% (18/18), 100% (19/19), 89% (16/18), 100% (18/18) であった。

PEARL-II⁴³⁾ は, 既治療 (Peg-IFN/RBV非著効) の genotype 1b型C型慢性肝炎179例, PEARL-III⁴⁴⁾ は, 未治療の genotype 1b型C型慢性肝炎419

例, PEARL-IV⁴⁴⁾ は, 未治療の genotype 1a 型 C 型慢性肝炎 305 例に対し, PRV (100mg/日) + r (100mg/日)/OMV (25mg/日)/DSV (250mg×2/日) 12 週投与群と PRV (100mg/日) + r (100mg/日)/OMV (25mg/日)/DSV (250mg×2/日)/RBV 12 週投与群との 2 群に無作為割り付けを行った比較試験であるが, 著効率は既治療の genotype 1b で 100%, 97%, 未治療の genotype 1b で 99%, 99.5%, genotype 1a で 90.2%, 97% であった。

SAPPHIRE-I⁴⁵⁾ は, 未治療の genotype 1 型 C 型慢性肝炎 631 例, SAPPHIRE-II⁴⁶⁾ は既治療 (Peg-IFN/RBV 非著効) の genotype 1 型 C 型慢性肝炎 394 例に対し, 無治療群を対照として, PRV (150mg/日) + r (100mg/日) + OMV (25mg/日) (single-tablet coformulation)/DSV (250mg×2/日)/RBV 12 週投与群との 2 群に 1 : 3 で割り付けを行った比較試験であるが, PRV + r + OMV/DSV/RBV 群の著効率は SAPPHIRE-I で 96.2% (genotype 1a: 95.3%, genotype 1b: 98%), SAPPHIRE-II で 96.3% (genotype 1a: 96%, genotype 1b: 96.7%) であり, 前治療効果別に前治療再燃例で 95.3%, 前治療 partial-responder で 100%, null-responder で 95.2% であった。

TURQUOISE-II⁴⁷⁾ は, 未治療の genotype 1 型 C 型代償性肝硬変 (Child-Pugh class A) 380 例に対し, PRV (150mg/日) + r (100mg/日) + OMV (25mg/日) (single-tablet coformulation)/DSV (250mg×2/日)/RBV 12 週投与群と 24 週投与群との 2 群に 1 : 1 で割り付けを行った比較試験であるが, 著効率はそれぞれ 91.8% (genotype 1a: 88.6%, genotype 1b: 98.5%), 95.9% (genotype 1a: 94.2%, genotype 1b: 100%) であった。

現在, 本邦において PRV + r/OMV の第 III 相試験が進行中である。

d. Grazoprevir/Elbasvir 併用療法

NS3/4A protease 阻害剤である Grazoprevir

(GRV), NS5A 阻害剤である Elbasvir (ELV) を併用する臨床試験が行われている⁴⁸⁾。

C-WORTHY⁴⁹⁾ は, 未治療の genotype 1 型 C 型慢性肝炎 (F0-2) 65 例に対し, GRV (100mg/日)/ELV (20mg/日)/RBV 12 週投与群, GRV (100mg/日)/ELV (50mg/日)/RBV 12 週投与群, GRV (100mg/日)/ELV (50mg/日) 12 週投与群 (genotype 1 のみ) に無作為割り付けを行った比較試験であるが, 著効率はそれぞれ 100%, 95%, 93% であった。

現在, 本邦において GRV/ELV の第 II 相試験が進行中である。

むすび

C 型肝炎に対する抗ウイルス療法は, DAAs の登場によって, 従来の Peg-IFN/RBV 併用療法から大きく変遷した。DAAs は従来の IFN とは異なる機序での抗ウイルス活性を有しており, Peg-IFN/RBV 非著効例においても治療効果が期待できる。また, IFN や RBV の副作用を考慮して治療適応外と考えられてきた症例に対しても, IFN free regimen は新たな治療の選択肢となり得る。このような IFN や RBV を使用しない安全性に優れた治療法の確立は, C 型肝炎患者の高齢化が進む本邦において非常に意義深い。現在, 様々な DAAs の組み合わせによる治療法の開発が行われており, 近い将来には複数の DAAs 併用療法が使用可能となることが予想され治療の選択肢が増えることが期待される。一方で, 従来の IFN 併用療法において認められた肝発癌抑制効果が, DAAs 併用療法においても同様に認められるか否かは未だ明らかではない。また, DAAs 併用療法では, 高齢や肝線維化進展といった肝発癌の高リスク症例においても著効が得られることから, 今後, 著効後の発癌症例が増加する可能性があり, 注意を要する。

文献

- 1) Kumada H, Toyota J, Okanou T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012; 56: 78-84.
- 2) Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012; 19: e134-42.
- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol.* 2014; May 8. [Epub ahead of print]
- 4) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, et al. Telaprevir is effective given every 12 hours at 750 mg with peginterferon-alfa-2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antivir Ther.* 2014; 19: 277-85.
- 5) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013; 59: 205-12.
- 6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat.* 2014 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 7) Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013; 59: 434-41.
- 8) 佐藤 賢, 竹原徹郎, 熊田博光. C型慢性肝炎 (Genotype2難治例) に対するTelaprevir/PEG-IFN α -2b/RBV3剤併用療法の国内第III相臨床試験成績. *肝臓.* 2014; 55: A33.
- 9) Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013; 58: 1918-29.
- 10) Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014; 146: 430-41. e6.
- 11) Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 138-47.
- 12) Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 384: 403-13.
- 13) Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384: 414-26.
- 14) Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1669-79. e3.
- 15) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol.* 2014; 61: 219-27.
- 16) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 941-53.
- 17) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon alpha-2b and ribavirin in patients with genotype-1 hepatitis-C virus infection: the CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. [Epub ahead of print]
- 18) Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, et al. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology.* 2012; 56: 884-93.