

- 19) Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, et al. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol.* 2013; 59: 11-7.
- 20) Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Gane EJ, et al. Combination of vaniprevir with peginterferon and ribavirin significantly increases the rate of SVR in treatment-experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 1029-37. e5.
- 21) 林 紀夫, 田中宣之. 未治療のgenotype1C型慢性肝炎患者に対するパニプレビル (MK-7009), ペグインターフェロン $\alpha$ -2b及びリバビリン併用投与の有効性及び安全性の検討. *肝臓.* 2014; 55: A35.
- 22) 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.
- 23) McPhee F, Hernandez D, Yu F, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology.* 2013; 58: 902-11.
- 24) 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.* 2013; 58: 655-62.
- 25) 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.* 2013; 58: 646-54.
- 26) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014; 59: 2083-91.
- 27) Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014; 146: 420-9.
- 28) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013; 368: 34-44.
- 29) Gane EJ, Hyland RH, Sorensen RD, et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotype 1, 2, and 3; The ELECTRON Trial. *Hepatology.* 2012; 56: 306A.
- 30) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014; 146: 736-43. e1.
- 31) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination with or without ribavirin: The ELECTRON trial. *Hepatology.* 2013; 58: 243A.
- 32) Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 383: 515-23.
- 33) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1889-98.
- 34) Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1483-93.
- 35) Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1879-88.
- 36) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1878-87.
- 37) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1867-77.
- 38) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1993-2001.
- 39) 溝上雅史, 泉 並木, 竹原徹郎. A Phase 3 study of Ledipasvir/Sofosbuvir Combination  $\pm$  Ribavirin in Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. *肝臓.* 2014; 55: A535.
- 40) 小俣政男. Sofosbuvir in combination with ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection: results of a phase 3 multicenter study. *肝臓.* 2014; 55: A36.
- 41) Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus

- genotype 1. *N Engl J Med.* 2014; 370: 222-32.
- 42) Lawitz E, Hezode C, Varunok P, et al. Interferon- and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naive patients and prior null responders. *Hepatology.* 2013; 58: 244A.
- 43) Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014; 147: 359-65. e1.
- 44) Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1983-92.
- 45) Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1594-603.
- 46) Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1604-14.
- 47) Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1973-82.
- 48) Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, et al. Interferon- and ribavirin-free regimen of ABT-450/r and ABT-267 in treatment-experienced Japanese patients infected with HCV genotype 1b or genotype 2. *Hepatol Int.* 2014; 8: S168.
- 49) Lawitz E, Vierling JM, Murillo A, et al. High efficacy and safety of the all-oral combination regimen, MK-5172/Mk-8742<sup>+/-</sup> RBV for 12 weeks in HCV genotype 1 infected patients: The C-WORTHY study. *Hepatology.* 2013; 58: 244A.



9784990760601



1920047020009

ISBN978-4-9907606-0-1  
C0047 ¥2000E

定価:本体2,000円+税

○ 生物統計学の世界 ○

著者 大橋靖雄

# 生物統計学の世界

B i o s t a t i s t i c s

著者 大橋靖雄

B i o s t a t i s t i c s

## 生物統計学の往古来今

stattコム株式会社 創立10周年記念  
イーピーエス株式会社 出版編集協力

stattコム株式会社

B i o s t a t i s t i c s

## 生物統計学の往古来今

今。厳しく信頼性が問われる時代に。  
生物統計学の歴史と役割。

B i o s t a t i s t i c s

# 生物統計学の世界

大橋 靖雄

スタットコム株式会社

## 生物統計学の世界 目次

生物統計学、あるいは生物統計家がめざすもの まえがきにかえて	3
第1章 クリニカルトライアルの課題	
〈対談〉 往古来今四方上下 クリニカルトライアルの日本的課題	10
臨床研究の転換期	22
第2章 クリニカルトライアル 2020年への展望	
1. 国際ハーモナイゼーション以前 ——そして変革への展望	34
2. 新しい方法論の応用 ——いよいよ始まった医師主導試験	48
3. 個別化医療と抗がん剤開発の行くえ	62
4. がん臨床試験のデザインと解析	86
5. クリニカルトライアル結果の解釈	100
第3章 生物統計学の30年 黎明と現在、そして将来	140
あとがき	169

大橋 靖雄 OHASHI, Yasuo

1954年福島県生まれ。1976年東京大学工学部卒業。1979年同大学院博士課程中退・工学部助手。1982年工学博士。1984年東京大学医学部講師（附属病院中央医療情報部）。1988年同助教授。1990年同教授。2014年東京大学定年退職（大学院医学系研究科教授）、中央大学理工学部人間総合理工学科教授（就任予定）。

◆主な社会的活動 一般社団法人日本保健情報コンソシウム理事長。特定非営利活動法人日本臨床研究支援ユニット理事長。特定非営利活動法人日本メディカルライター協会理事長。スタッコム株式会社取締役会長。公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター評議員。

◆主な所属学会 日本計量生物学会（会長）、日本薬剤疫学会（評議員）、日本臨床試験研究会（代表理事）、日本臨床腫瘍学会（評議員）、International Biometric Society、American Society of Clinical Oncology

◆主な著書等 『統計的推測—2 標本問題』（竹内啓、大橋靖雄：日本評論社1981）、『多変量解析』（Kendall MG 著、奥野忠一、大橋靖雄訳：培風館1981）、『TQC用語辞典』（三浦新、狩野紀昭、津田義和、大橋靖雄編：日本規格協会1985）、『多次元データ解析』（鷺尾泰俊、大橋靖雄：岩波書店1989）、『生存時間解析』（大橋靖雄、浜田知久馬：東京大学出版会1995）、『臨床試験データマネジメント』（大橋靖雄監修、辻井 敦著：医学書院2004）、『臨床試験の進め方』（大橋靖雄、荒川義弘編集：南江堂 2006）、『医師のための臨床統計学』（大橋靖雄：医歯薬出版 2011）。

◆主な受賞歴 1983年：日本経済新聞品質管理文献賞「データ解析—最近の動向と傾向」、2011年：日本計量生物学 学会賞

一木 龍彦 ICHIKI, Tatsuhiko

イーピーエス株式会社常任顧問・日本CRO協会会長

佐藤 喬俊 SATO, Takatoshi

千葉大学医学部附属病院 特任教授

山本精一郎 YAMAMOTO, Seiichiro

国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 保健政策研究部長

---

## 生物統計学の世界

---

本体 2,000円+税

2014年3月15日 第1版第1刷

著者 大橋 靖雄  
 発行人 甘利 裕 邦  
 発行所 スタッコム株式会社 <http://www.statcom.jp>  
 〒113-0034 東京都文京区湯島1-10-5 湯島D&Aビル5F  
 電話：03-5840-7729

出版協力 イーピーエス株式会社

編集・校閲 彭 丹

印刷・製本 三協美術印刷株式会社

---

ISBN 978-4-9907606-0-1

Printed in Japan

## 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

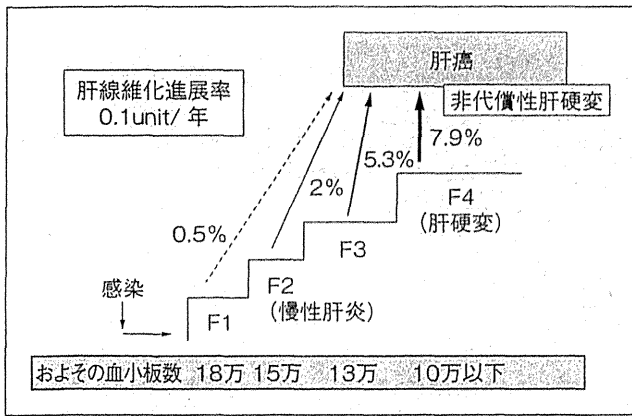


図1 C型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

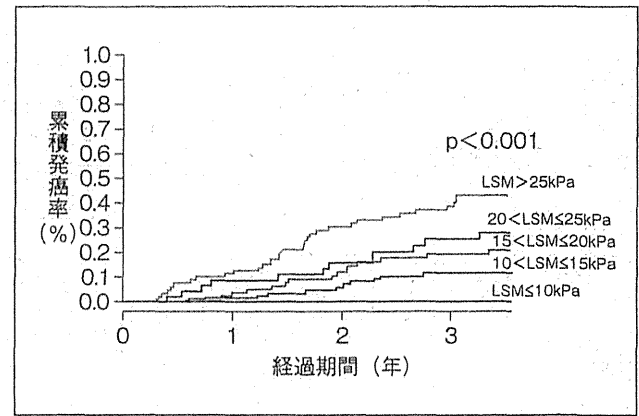


図2 FibroScanによる肝硬度と発癌率 (文献2より引用)

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)。

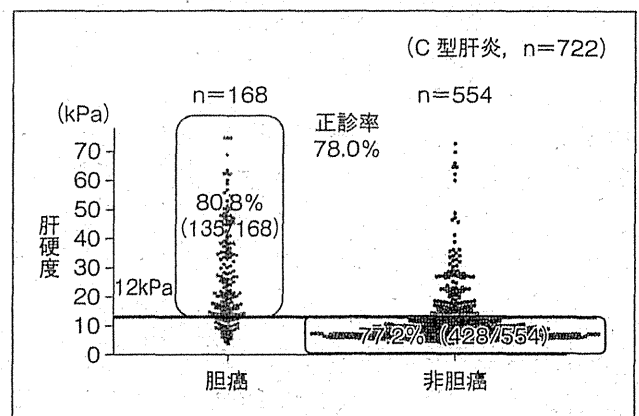


図3 FibroScanによる肝硬度と胆癌率

## 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

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



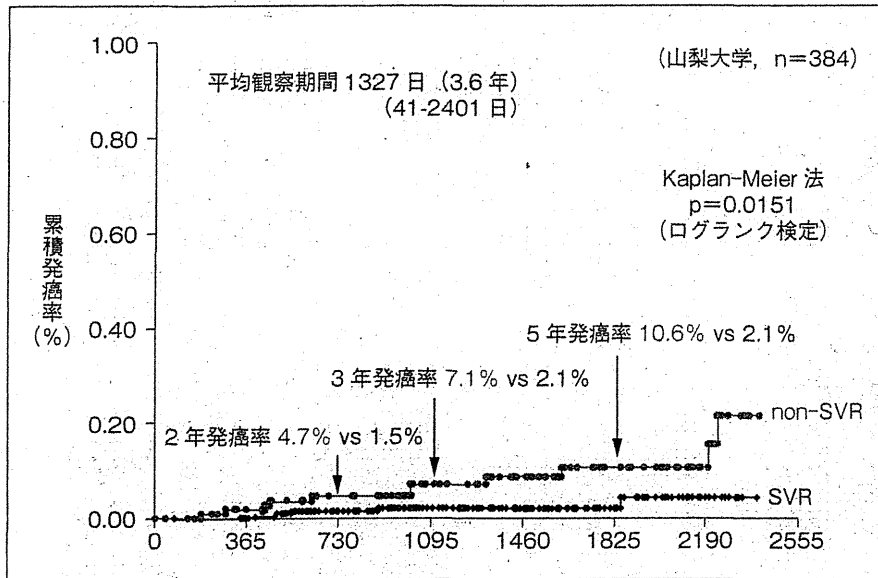


図4 PEG-IFN+RBV療法後の累積発癌率

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型肝硬変患者に対する12~24ヵ月のIFN $\alpha$ 治療ののち、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型慢性肝炎患者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型慢性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+TVR 3 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

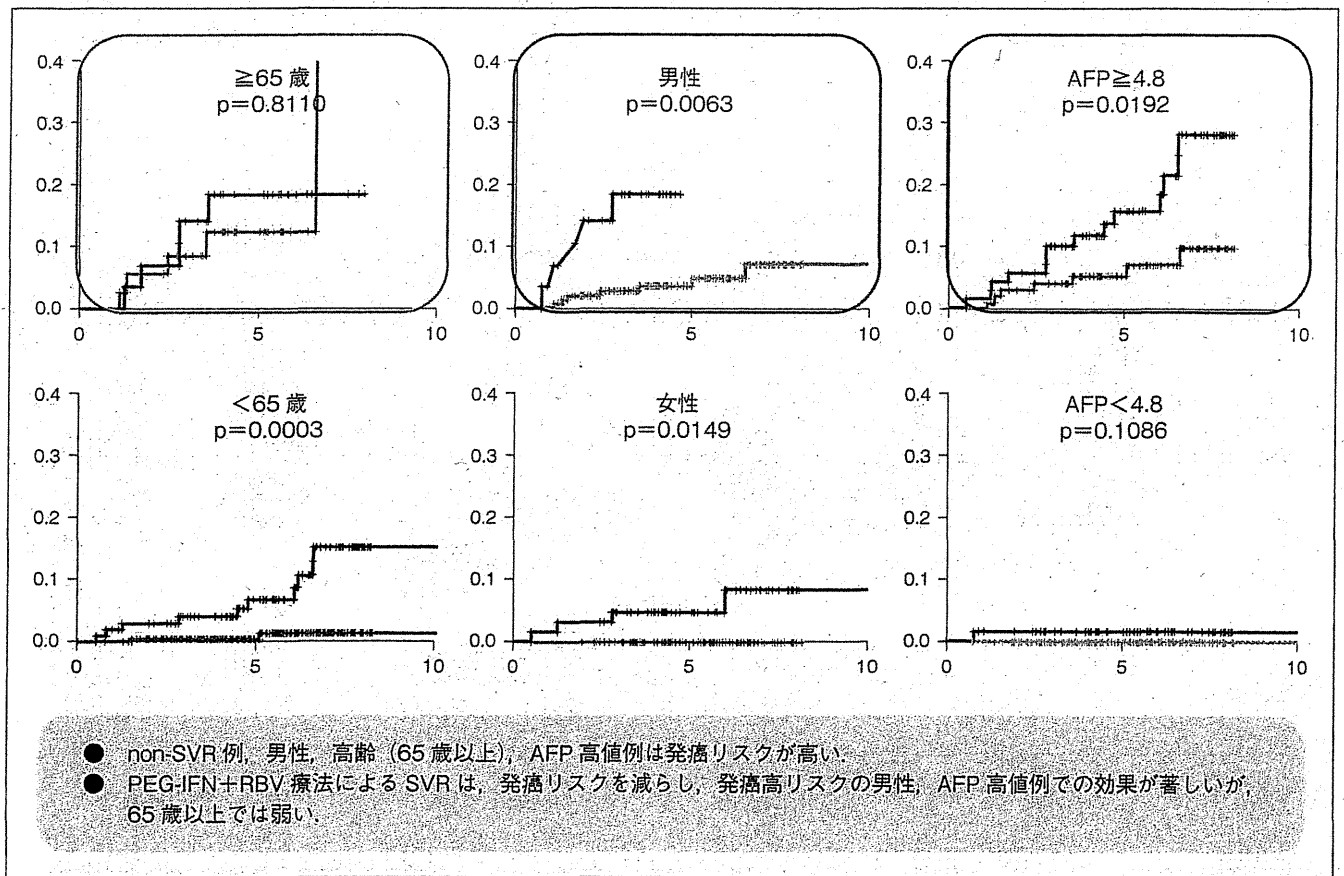


図5 ウイルス排除による発癌リスクの低減

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。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

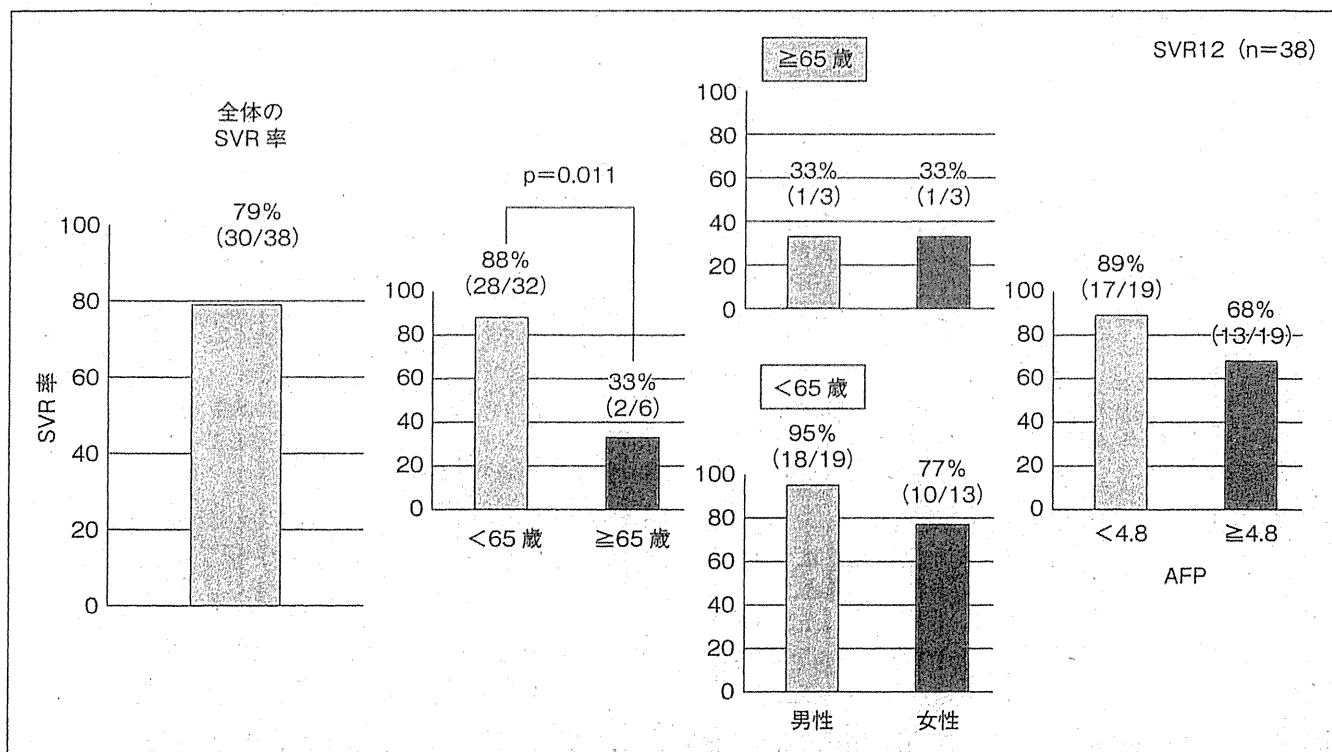
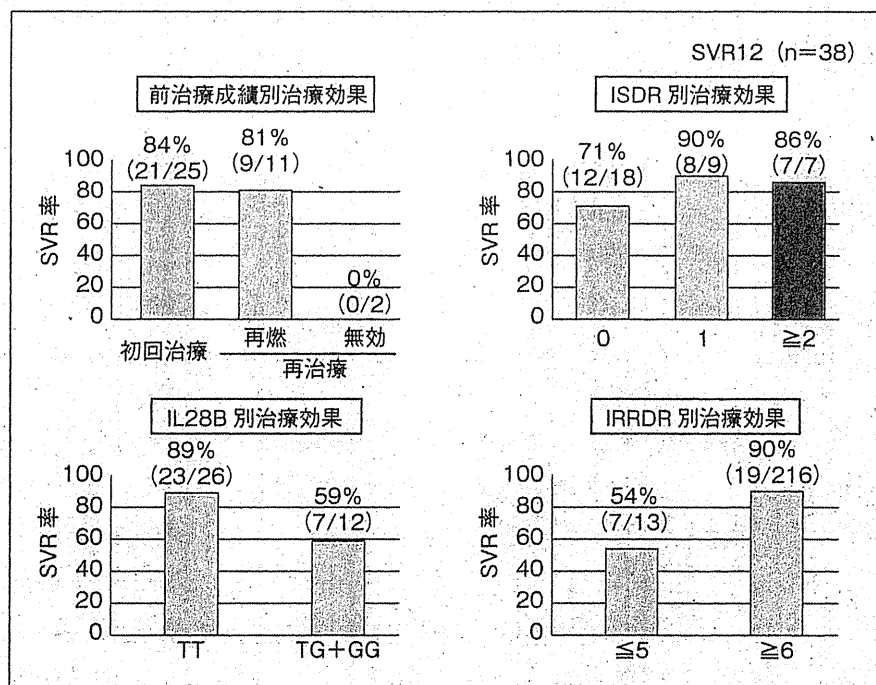


図6 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績 (n=46)

図7 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績 (n=46)



性例や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思われる。

(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-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

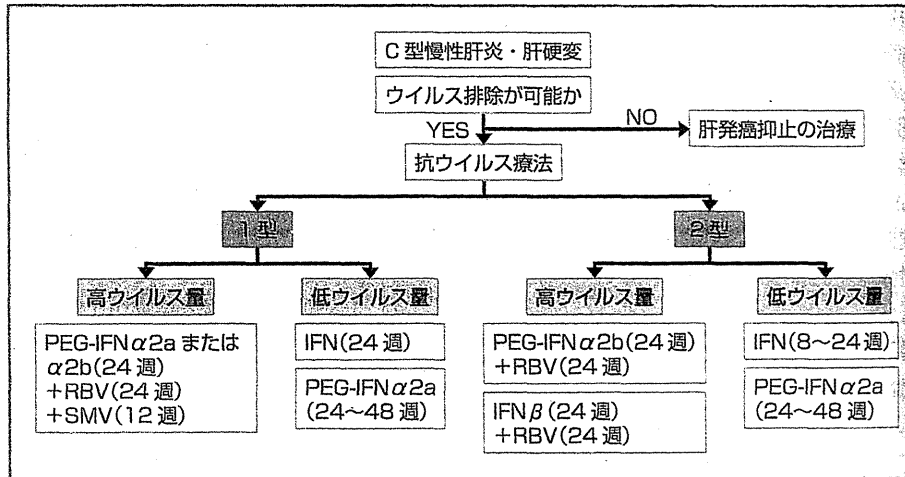
## V-2 C型慢性肝炎・C型肝硬変

慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013(2013)  
C型肝炎治療ガイドライン(第2版)(2013)  
B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン(2013)

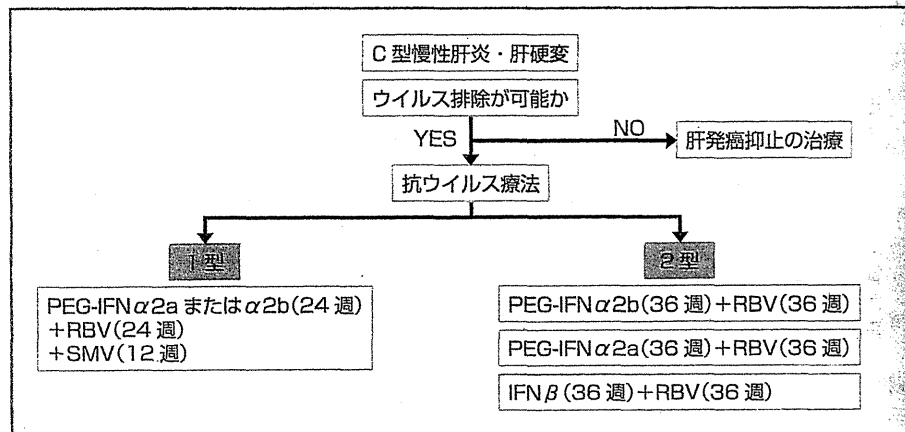
山梨大学医学部附属病院肝疾患センター長・准教授 坂本 稔  
山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第1教室(消化器内科)教授 榎本 信幸

## アルゴリズム

## ①C型慢性肝炎・肝硬変の初回治療



## ②C型慢性肝炎・肝硬変の再治療



PEG-IFN $\alpha$ 2a: ペグインターフェロンアルファ2a, PEG-IFN $\alpha$ 2b: ペグインターフェロンアルファ2b, RBV: リバビリン, SMV: シメプレビル, IFN: インターフェロン, IFN $\beta$ : インターフェロンベータ

## 総説

## 定義

①慢性肝炎とは「臨床的には6ヵ月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続する病態」と定義され、組織学的には、門脈域にリンパ球を主体とした細胞浸潤と線維化を認め、肝実質内には種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見を認めるものである。

②肝硬変とは、慢性肝炎の終末像であり、組織学的には肝全体に及ぶ、進展した肝線維化とこれによる線維性隔壁に囲まれた結節形成(偽小葉)である。慢性肝炎と連続した病態と考えられる。本稿では、代償性肝硬変は慢性肝炎に連続した病態として取り扱う。

## 診断

C型慢性肝炎の診断は、C型肝炎ウイルス(HCV)の6ヵ月以上の感染と肝機能異常で診断する。通常はHCV抗体でスクリーニングし、陽性ならreal-time PCR法などでHCV RNA陽性によりウイルス血症を確認する。

## 治療方針

C型肝炎は、高率に肝癌を合併することから、肝発癌リスクを評価することが重要である。そのうえで、ウイルス排除が望める場合は抗ウイルス療法を検討する。

①初回治療: 初回治療では、ウイルス型(ゲノタイプ、セログループ)とウイルス量によって治療方針が異なる。

すなわち1型かつ高ウイルス量(5.0 log/IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mLいずれか以上)では、ペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$ 2aまたは $\alpha$ 2b 24週間+リバビリン(RBV)24週間+シメプレビル(SMV)12週間が第一選択である。ただし、SMVに代えてテラプレビル(TVR)を使用することも可能である。この場合は副作用を考慮して1500 mg/日に減量して投与する。ただしTVRに併用できるPEG-IFNはPEG-IFN $\alpha$ 2bのみである。2型の高ウイルス量症例は、PEG-IFN $\alpha$ 2b 24週間+RBV 24週間が標準治療であり、うつなどでIFN $\alpha$ 製剤が用いられない場合はIFN $\beta$  24週間+RBV 24週間投与を行う。低ウイルス量症例は1型ではIFN単独24週間またはPEG-IFN $\alpha$ 2a 24~48週間、2型ではIFN単独8~24週間もしくはPEG-IFN $\alpha$ 2a 24~48週間が推奨される。

②再治療: 再治療例は、ウイルス量にかかわらず、1型ではPEG-IFN $\alpha$ 2aまたは $\alpha$ 2b 24週間+RBV 24週間+SMV(またはTVR) 12週間、2型ではPEG-IFN $\alpha$ 2a, PEG-IFN $\alpha$ 2bまたはIFN $\beta$  36週間+RBV 36週間が推奨される。

③肝硬変に対する治療: 肝硬変では、ウイルス排除(治癒)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。

①ウイルス排除(治癒)を目的としたIFN治療: 肝硬変へのSMVや

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制目的の治療：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/ラクチオールを経口投与を行う。

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(トルパタン)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。

## POINT 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 ① 1型 a) 高ウイルス量 (5.0 log/IU, 300 fmol/L, 1 Mcq/mL以上)	①ペグイントロン 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(ペガシス)+コペガスまたはPEG-IFN $\alpha$ 2b(ペグイントロン)+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 13~14未満 12~13未満 12未満	通常用量 女性のみ200mg減量 200mg減量	2250mgまたは1500mg 女性のみ減量(1500mg) 減量(1500mg)
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/IU, 300 fmol/L, 1 Mcq/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ペガシス 180 $\mu$ g $\times$ 1回/週, 24~48週間	
ii) 2型 a) 高ウイルス量	①ペグイントロン 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。

病型分類	処方例	ポイント	病型分類	処方例	ポイント
b) 低ウイルス量	体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 24週間 ②フェロン 300~900万IU, 連日または3回/週, 24週間 +レベトール 体重60 kg 以下 : 600 mg/日 体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 24週間	①自己注射が可能である。	ii) 2型	体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 72週間 ①ペグイントロン 体重に応じて1.5 μg/kg×1回/週, 36週間 +レベトール 体重60 kg 以下 : 600 mg/日 体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 36週間 ②ベガシス 180 μg×1回/週, 36週間 +コペガス 体重60 kg 以下 : 600 mg/日 体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 36週間 ③フェロン 300~900万IU×1回/日, 連日または3回/週, 36週間 +レベトール 体重60 kg 以下 : 600 mg/日 体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 36週間	③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IFNβ(フェロン)+RBV併用療法を選択することが望ましい。
	①スミフェロン 300~900万IU×1回/日, 連日または3回/週, 皮下または筋注, 8~24週間 ②ベガシス 180 μg×1回/週, 24~48週間			①1型でIFN療法(PEG-IFN, RBVを含む)無効例の再投与は, 前治療で12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下した症例(部分反応例)は宿主側因子, ウイルス側因子を考慮して治療期間を48週(T12/PR48)にすることも選択肢の1つである。 ②1型でHb値を考慮してテラビックを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合はPEG-IFN+RBV療法72週を選択することが望ましい。	
▶再治療 i) 1型	①ペグイントロン 体重に応じて1.5 μg/kg×1回/週, 24週間 +レベトール 体重60 kg 以下 : 600 mg/日 体重60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 24週間 +ソプリアード 100 mg/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 2250 mg/日, 連日, 12週間 この場合, 減量などは初回治療の基準に従う ②ペグイントロン 体重に応じて1.5 μg/kg×1回/週, 24週間 +レベトール 体重60 kg 以下 : 600 mg/日				



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ペグイントロン 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ペガシス 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強カ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 またはリーバクトゼリー 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)

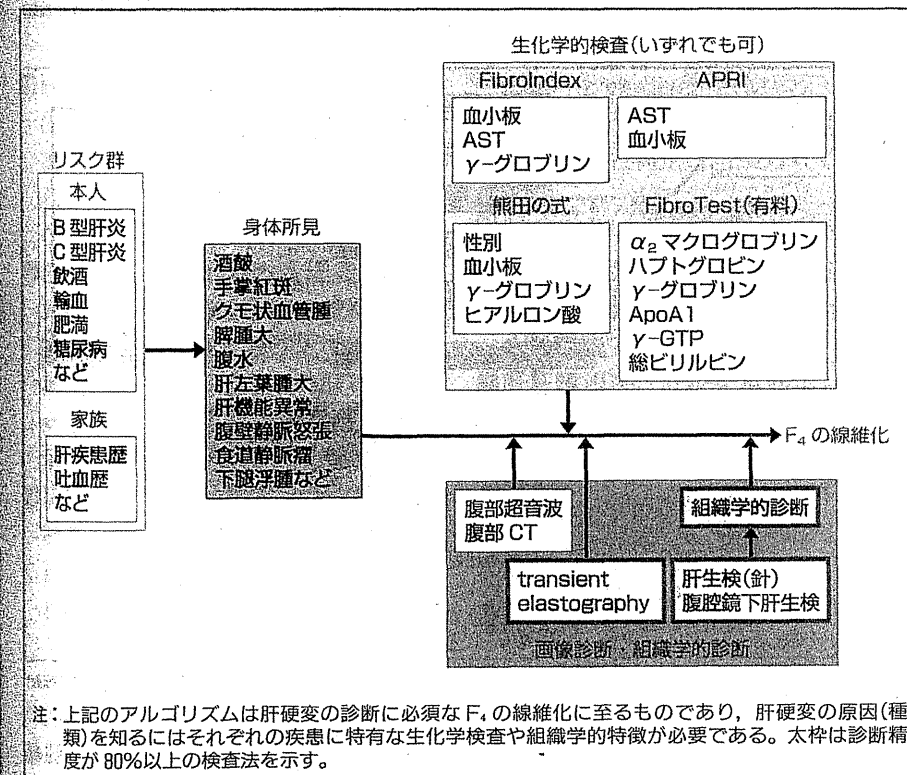
山口大学医学部附属病院医療人育成センター准教授  
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学教授

瀬川 誠  
坂井田 功

### アルゴリズム

#### ①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。



肝・胆・膵疾患

## 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ものと予想される。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

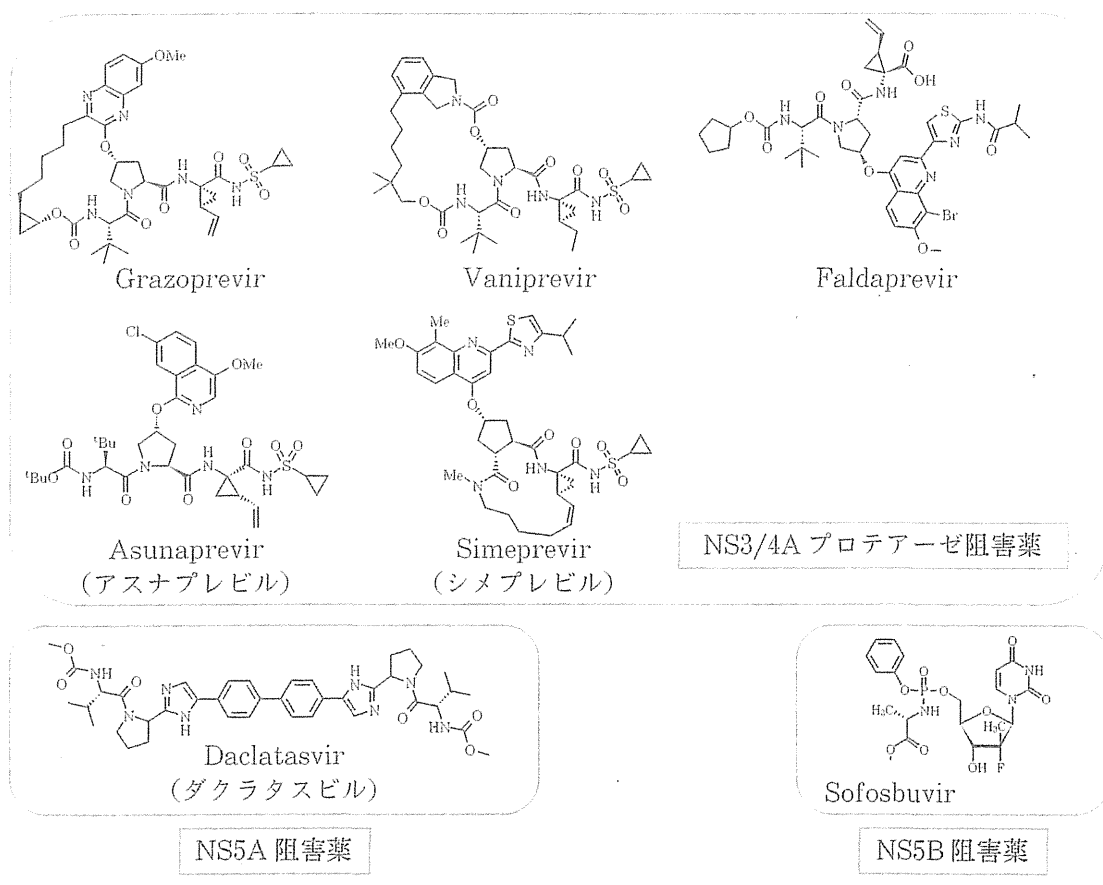


図1 Peg-IFN/RBV 療法との併用で臨床試験が行われている DAA 製剤

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)

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

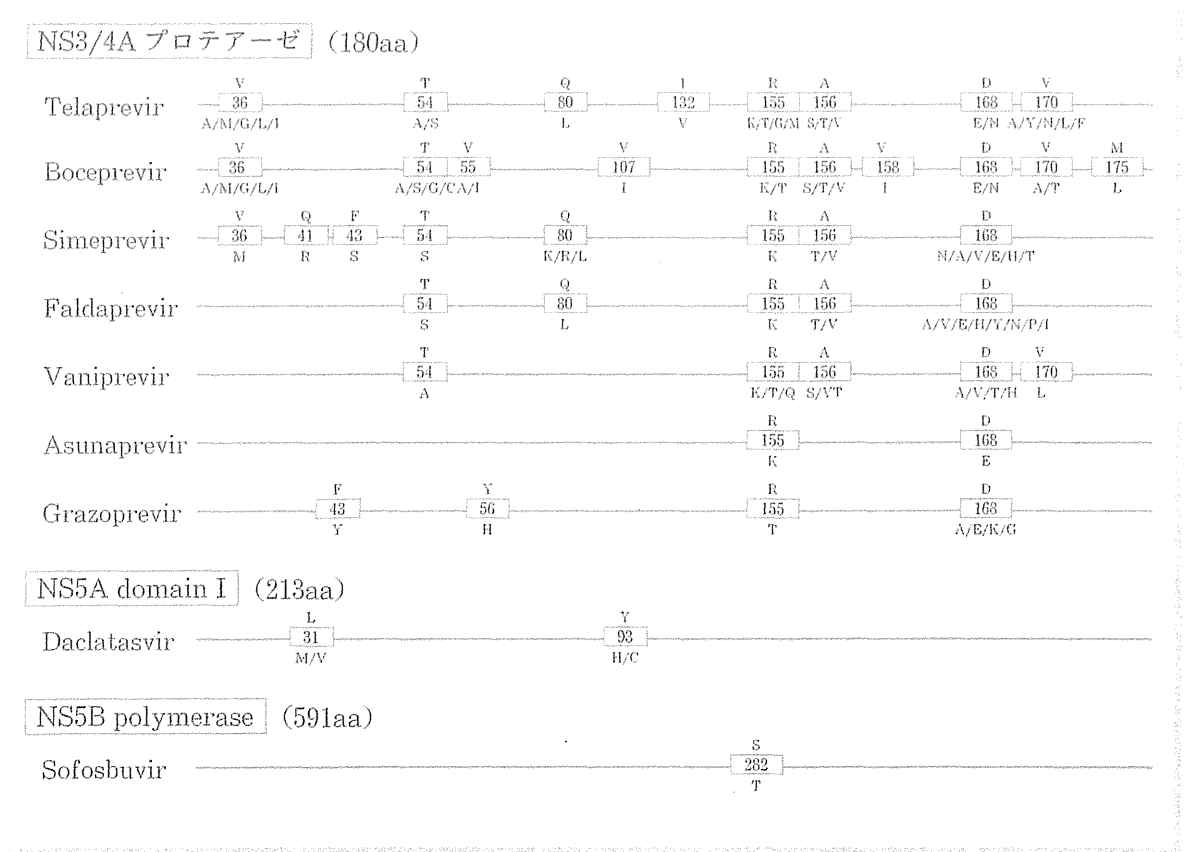


図2 各 DAA 製剤の耐性変異のパターン

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)