

第 2 章	C 型肝炎の治療
3	DAA 併用療法 (IFN based regimen)
ポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 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。</li> <li>□ 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。</li> <li>□ 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。</li> <li>□ 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。</li> <li>□ 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。</li> </ul>

## 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

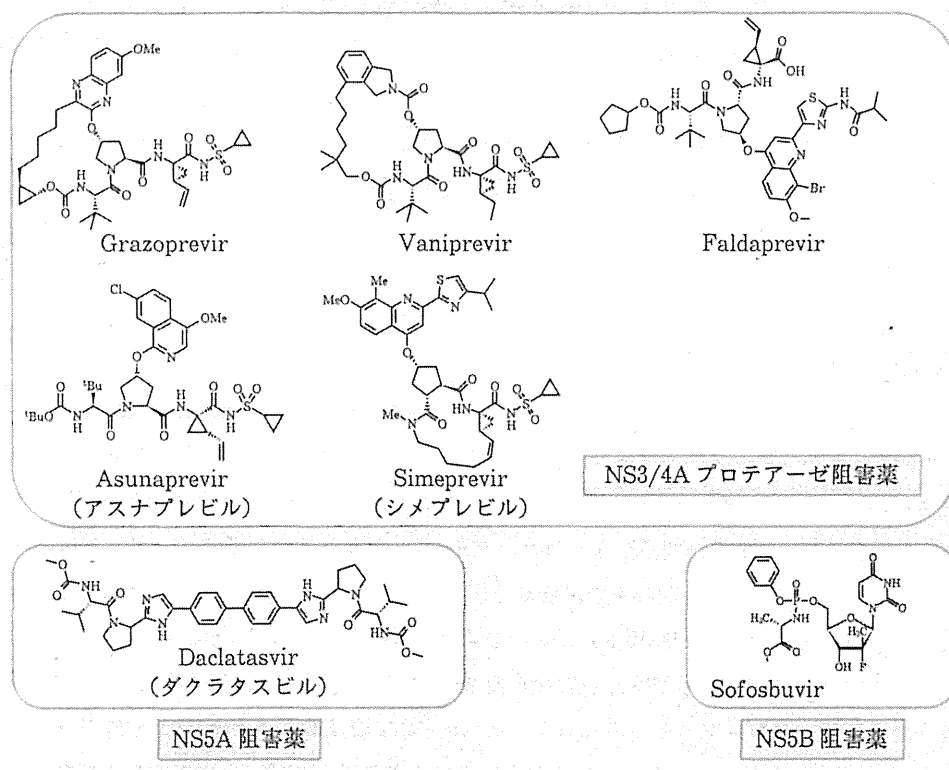


図1 Peg-IFN/RBV 療法との併用で臨床試験が行われている DAA 製剤  
各 DAA 製剤の化学構造式を示す。

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)

### 3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)

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 の有無を測定するべきとされ、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

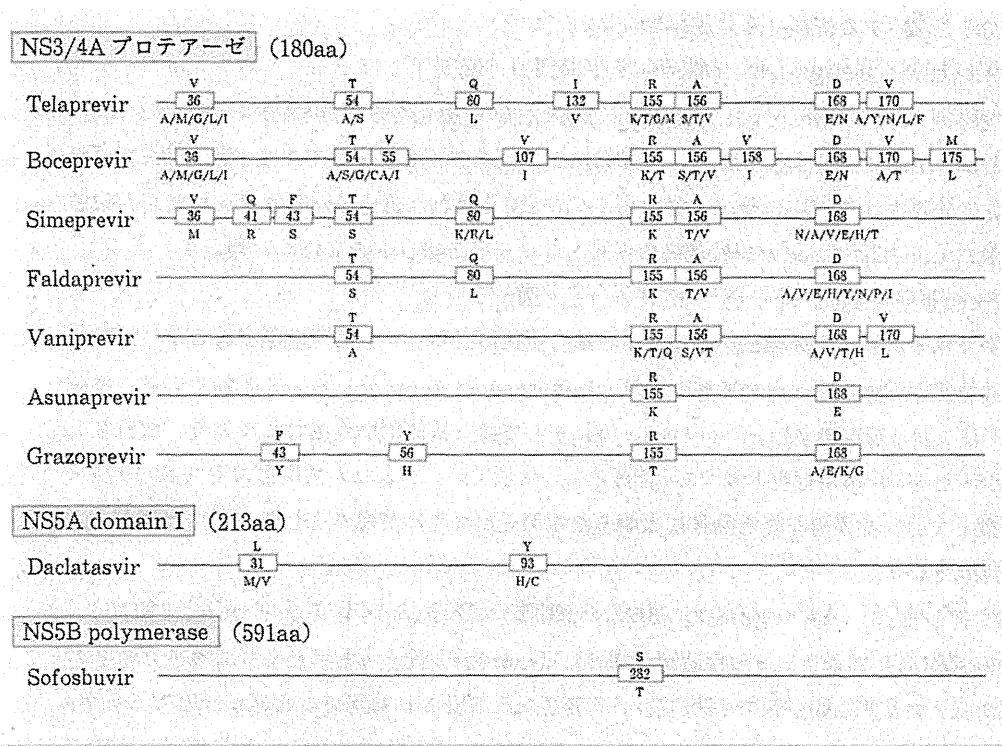


図 2 各 DAA 製剤の耐性変異のパターン

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)

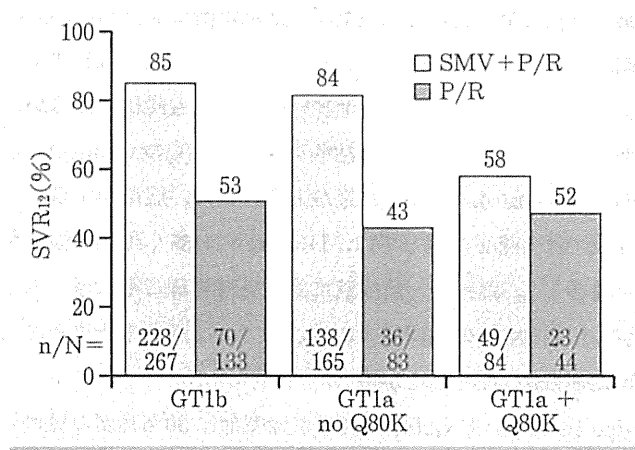


図3 - シメプレビルと Peg-IFN/RBV 併用療法の Genotype 1a型と1b型 に対する治療効果

Genotype 1a型において約30%存在するQ80K症例では、治療効果が低い。  
 SVR12: 投与終了後12週時の著効率, SMV: シメプレビル  
 P/R: Peg-IFN/RBV, GT: genotype (文献2より一部改変)

ベースでQ80Kを測定する体制は確立されていない。

〈2〉バニプレビル (Vaniprevir, MK-7009: MSD) (図1)

2014年9月にわが国で Genotype 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療において、Peg-IFN/RBV との併用にて認可されたばかりのNS3/4A プロテアーゼ阻害薬であり、第二世代プロテアーゼ阻害薬に分類される。Genotype 1型のHCVに対する優れた抗ウイルス効果を示すが、耐性に関してはR155, A155, D168が耐性変異のホットスポットと報告されている(図2)。

〈3〉Faldaprevir (BI 201335: ベーリンガー) (図1)

やはりマクロサイクリックの環状構造を有する第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるが、HCVレプリコンでは幅広いGenotypeへの活性があり、Genotype 1, 4, 5, 6に対して有効である。半減期が長く、1日1回の投与でよい。Genotype 1型に対して特に臨床試験が進行しており、耐性変異としてはR155とD168がやや生じやすい(図2)。一方、シメプレビルで問題であった1a型のQ80K/Rに関しては、変異の有無と効果には明らかな関連がなく、変異を有していても効果があることが報告されている。

〈4〉アスナプレビル (Asunaprevir, BMS-650032: ブリストルマイヤーズ) (図1)

第二世代のNS3/4A プロテアーゼ阻害薬であり、Genotype 1型と4型に対して効果を示す。わが国ではダクラタスビルとの併用でIFNフリーの治療として最初に認可された経口製剤であるが、Genotype 1型においてPeg-IFN/RBVとの併用でも臨床試験が行われている。耐性変異は他のプロテアーゼ阻害薬同様にR155やD168などに生じやすいが、特にD168変異の耐性が問題となる。

### 〈5〉 Grazoprevir (MK-5172 : MSD) (図1)

Genotype 1 型高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療に、Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われている NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるが、1 型、2 型、3 型などの幅広い Genotype に効果があり、さらに薬剤耐性変異が生じにくい<sup>4)</sup>、すなわち genetic barrier が高い特徴を有し、第三世代のプロテアーゼ阻害薬ともいわれる。これまで boceprevir、テラプレビル (telaprevir)、シメプレビル治療に対して出現した耐性変異 HCV にも高い効果を示す<sup>4)</sup>。特に R155K あるいは D168Y 変異をもつ HCV に対しても十分な効果がある。プロテアーゼ阻害薬は全般に 1 型では 1a 型が 1b 型より効果は劣ることが多いが、grazoprevir は特に 1a 型の抗ウイルス活性が改善されており、1a の Q80K に対しても十分な効果があることが明らかとされている。

## 2 NS5A 阻害薬

### 〈1〉ダクラタスビル (Daclatasvir, BMS-790052 : プリストルマイヤーズ) (図1)

Genotype 1 の C 型慢性肝炎に対してアスナプレビルと併用される経口製剤の一つとしてわが国で承認されている NS5A 阻害薬であるが、Peg-IFN/RBV との併用でも臨床試験が行われている。NS5A 阻害薬の作用機序に関しては、NS5A 蛋白そのものの機能が未だ完全に解明されていないことから、明らかとは言えない。ただし耐性変異のホットスポットである L31 番と Y93 番は、NS5A 蛋白の 2 分子が小胞体上で NS5A domain I を介して 2 量体を形成するうえで要となる亜鉛結合部位の近傍に存在することなどから、NS5A 阻害薬が小胞体膜上における NS5A 2 量体形成を阻害する可能性も示唆されている。一方、NS5A 蛋白のリン酸化状態を変えることにより抗ウイルス活性を示している可能性も考えられている。

阻害薬単剤としての効果は非常に高く、幅広い Genotype に対して抗ウイルス活性を示す。薬剤耐性変異として、Genotype 1b に関しては L31, Y93 が知られているが、注意すべき点として特に Y93 変異は日本人で 10 数%～30% が有することが知られており、変異を有した場合、効果が低下することが報告されている。また Y93 変異 HCV はプロテアーゼ阻害薬と異なり、ウイルス増殖力が保たれるため、変異ウイルスが長く宿主の中にとどまることが報告されており、懸念材料となっている<sup>5-8)</sup>。

## 3 NS5B 阻害薬

### 〈1〉 Sofosbuvir (GS-7977 : Gilead) (図1)

NS5B ポリメラーゼとして開発された薬剤であり、ポリメラーゼによるウイルス伸長を抑制する。幅広い Genotype に対して有効であり、経口製剤としての臨床試験も多いが、Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われ、ほとんどの Genotype、すなわち 1, 2, 3, 4, 5, 6 に対する検討が進んでいる。Genetic barrier が高く、NS5B の耐性変異としては S282T が唯一報告されている。一方、*in vitro* の実験で S282T にしても薬剤の効果は 2.4～18.1 倍程度抵抗性になるが、プロテアーゼ阻害薬における耐性が百倍から数千倍に低下するのと比べて耐性の程度は強くはない。

## II

### 国外におけるエビデンス

#### 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)

海外では Genotype 1 型の初回治療症例に対する臨床第Ⅲ相試験 (QUEST-1, QUEST-2 study) と前回の Peg-IFN/RBV 治療に対する再燃例を対象とした PROMISE study が行われた。プロトコールはシメプレビル 150 mg/日, 12 週間 + Peg-IFN/RBV 12 ~ 36 週間で, SVR (sustained virological response) 率は QUEST-1 の 80%<sup>9)</sup>, QUEST-2 の 81%<sup>10)</sup>, PROMISE の 79%<sup>11)</sup> が報告されている。副作用として, 倦怠感, 頭痛, 搔痒感, 高ビリルビン血症, 皮疹が報告されているものの程度は軽く, 高ビリルビン血症以外はほとんどが IFN と RBV によるものと考えられている。高ビリルビン血症は, シメプレビルが細胞の薬剤代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A やトランスポートターの活性を抑制するためであって肝障害に由来するものではなく, 重症化することはほとんどない。前述したように, 約 30% 存在する Q80K を有する 1a 患者においては効果が低下する (図 3)。

##### 〈2〉バニプレビル (Vaniprevir, MK-7009 : MSD)

海外にて臨床第Ⅱ相試験が論文化されている。Genotype 1 型の C 型慢性肝炎を対象として, バニプレビル 300 mg を 1 日 2 回, 600 mg を 1 日 2 回, 600 mg を 1 日 1 回, 800 mg を 1 日 1 回で 4 週間投与し, 併用薬として Peg-IFN  $\alpha$ -2a と RBV を 48 週間投与するプロトコールで, 対照として Peg-IFN/RBV 48 週間 + プラセボ群が置かれた。RVR (治療後 4 週間でのウイルス検出感度以下達成率) は 75%, 78.9%, 63.2%, 77.8% であった。この期間での副作用はバニプレビル群では Peg-IFN/RBV とほぼ同等であったが, 嘔吐がバニプレビル群でやや多かった<sup>12)</sup>。

他に再治療症例を対象とした別の第Ⅱ相プロトコール (MK-7009-009) で, バニプレビル 600 mg + Peg-IFN/RBV を 24 ~ 48 週, バニプレビル 300 mg + Peg-IFN/RBV を 48 週, バニプレビル 600 mg + Peg-IFN/RBV を 48 週, Peg-IFN/RBV を 48 週行い, SVR 率はそれぞれ 71.1%, 84.2%, 78.0%, 19.0% と報告された (図 4)。わが国でも初回治療症例を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (MK-7009-043) などが行われたが, 日本は, 世界で初めてバニプレビル + Peg-IFN/RBV 併用療法が認可された。

##### 〈3〉Faldaprevir (BI 201335 : ベーリンガー)

Genotype 1 型高ウイルスの量の C 型慢性肝炎 (非肝硬変) の治療に, Peg-IFN/RBV との併用で臨床試験が行われ, 現時点では第Ⅲ相まで進んでいる。単独投与では R155K と D168V の変異が出現したが, Peg-IFN/RBV を併用することにより, ウイルス学的 breakthrough を大幅に減少することが可能であった。臨床第Ⅱ相の結果が論文化されているが, (Peg-IFN/RBV 3 日の lead in (LI) /faldaprevir 240 mg と Peg-IFN/RBV の 24 週間)  $\pm$  (Peg-IFN/RBV 24 週間 (faldaprevir 240 mg/LI), 初回治療例における (faldaprevir 240 mg と Peg-IFN/RBV の 24 週間)  $\pm$  (Peg-

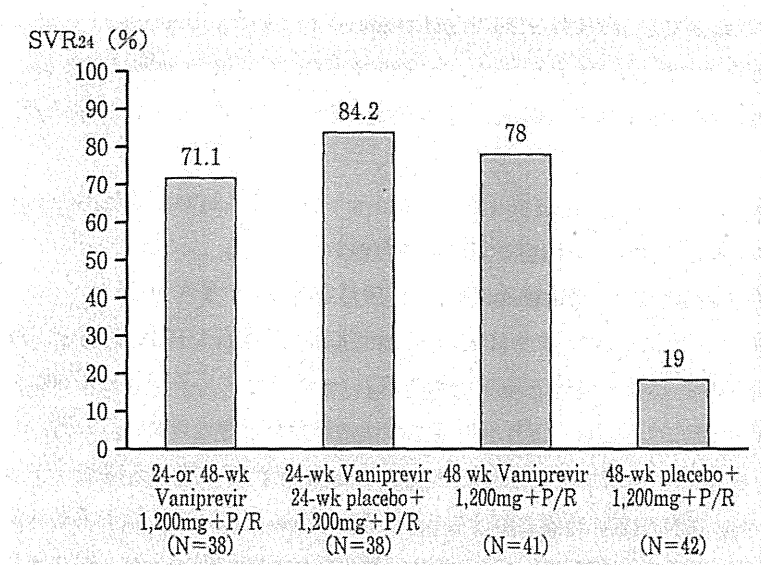


図4 バニプレビル(vaniprevir)と Peg-IFN/RBV 併用療法の Genotype 1 型に対する治療効果 (MK-7009-009)

非硬変肝の C 型慢性肝炎患者を対象とした SVR24 のパーセントを示す。

SVR24 : sustained virological response24 (治療終了後 24 週時の著効率)

Peg-IFN/RBV : ペグインターフェロン/リバビリン

(文献 13 より一部改変)

IFN/RBV 24 週間 (faldaprevir 240 mg) のプロトコールで、SVR は全 24 週間のプロトコールで各々 81%、93%、全 48 週間で 96%、92%と報告された (SILEN-C1 study)<sup>13)</sup>。Peg-IFN/RBV と比較して副作用の大きいものはないが、黄疸、嘔気など消化器症状が faldaprevir 群でやや多い傾向であった。前回の Peg-IFN/RBV 無効群を対象とした SILEN-C2 (第 II 相)<sup>14)</sup>、初回例で faldaprevir 120 mg 12 週 + Peg-IFN/RBV と faldaprevir 120 mg 24 週 + Peg-IFN/RBV を比較した SILEN-C3 (第 II 相) もなされた<sup>15)</sup>。

第 III 相では初回治療症例における検討で、17%の線維化進展例を含む検討で、faldaprevir 120 mg 12 週、faldaprevir 240 mg 12 週、プラセボ + Peg-IFN/RBV 24 週という内容で、120 mg 群は 79% SVR、240 mg 群は 80% の SVR であった。IL28B のメジャータイプでは 120 mg 群は 90%、240 mg 群は 95% であった。中止したものは 4~5% であり、重篤な副作用も 1% 未満で、Peg-IFN/RBV のみの群と違いはなかった。これらの結果からは現時点では 120 mg と 240 mg の治療効果における違いは認められていない。

#### 〈4〉 Grazoprevir (MK-5172 : MSD)

Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎初回治療症例に対し、grazoprevir 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg の割り付けを行い、Peg-IFN/RBV 併用 12 週間、残りの 12 週間は Peg-IFN/RBV のみというプロトコールを行い (第 II 相 003 試験)、SVR24 は各々、86、92、91、87% であった。

## 第2章 C型肝炎の治療

Grazoprevir 100 mg の群であっても RVR は91%の症例が達成されていた。IL28B のタイプでは明らかな効果の違いは認められなかったが、Genotype 1a 型では SVR 率が81～90%とやや低いのにに対し、Genotype 1b 型では SVR 率が92～100%と高かった。耐性は少数に A156T, D168A/E/K が出現した<sup>16)</sup>。

副作用に関しては、すべての grazoprevir 群で9%、コントロール群は7%であった。Grazoprevir は高用量になると高ビリルビン血症、肝障害を認める場合があった。

### 〈5〉アスナプレビル (Asunaprevir, BMS-650032 : ブリストルマイヤーズ)

1 型高ウイルス量において、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + Peg-IFN/RBV 併用と、Peg-IFN/RBV のみを比較して、SVR は各々83%と46%と報告された。ただしアスナプレビル 600 mg, 1 日 2 回は肝障害が起こりやすいことから、より小用量での使用が必要と考えられた。一方、アスナプレビルとダクラタスビルの2剤に加えて Peg-IFN/RBV を併用する4剤併用療法 (QUAD study) が考案され、前回 Peg-IFN/RBV 治療における partial/null responder, すなわち難治例を対象とした症例群における治療効果の検討がなされた<sup>17, 18)</sup>。ダクラタスビル 60 mg に、アスナプレビル 200 mg を1日2回 (Dual A1), あるいは1回 (Dual A2), Dual A1 に Peg-IFN/RBV を追加 (Quad B1), あるいは Dual A2 に Peg-IFN/RBV を追加 (Quad B2) し、計24週間の治療期間で、SVR12 はそれぞれ78% (A1), 65% (A2), 95% (B1), 95% (B2) となり、4剤併用は良好な成績であった (図5)<sup>17)</sup>。1b 型では経口製剤のみでも概して良好な成績であったが、特に1a 型においては経口製剤のみでは効果が低く、Peg-IFN/RBV を追加することにより良好な成績となった。頭痛、下痢、倦怠感などが比較的多い副作用であった。一方、Grade3/4 の副作用として肝障害を認めたが頻度は低かった。現在第Ⅲ相まで進行中である。

## 2 NS5A 阻害薬

### 〈1〉ダクラタスビル (Daclatasvir, BMS-790052 : ブリストルマイヤーズ)

Genotype 1 型の C 型慢性肝炎初回治療症例においてダクラタスビル 3, 10, 60 mg あるいはプラセボと Peg-IFN/RBV との併用48週間投与のプロトコールにて、各々 eRVR (extended RVR; 4週と12週ともにウイルス検出しない率) は42, 83, 75, 8%であった。

Genotype 1 と4型においてダクラタスビル 20 mg あるいは60 mg と Peg-IFN/RBV 24 週あるいは48週の併用では、ダクラタスビル群の eRVR は54%であり、Peg-IFN/RBV 群では13%であった。前述したように、アスナプレビル+ダクラタスビル+ Peg-IFN/RBV の QUAD study において含まれる薬剤であり、前回 Peg-IFN/RBV 無効症例に対して大きな効果が期待されている<sup>17, 18)</sup>。

## 3 NS5B 阻害薬

### 〈1〉Sofosbuvir (GS-7977 : Gilead)

顕著な抗ウイルス活性を示し、Genotype 1 型の C 型慢性肝炎の臨床第 I 相における検討で sofos-



3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)

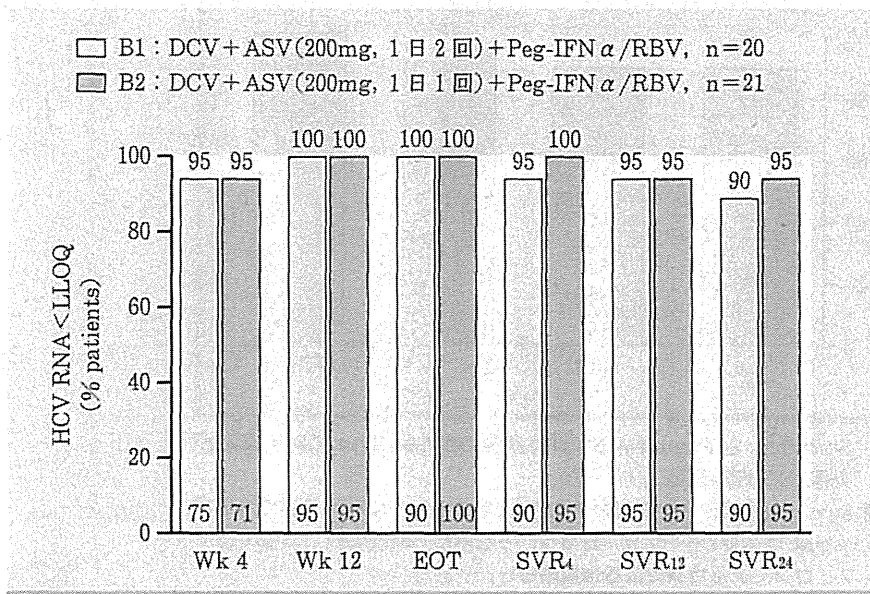


図5 DCV/ASV と Peg-IFN/RBV 併用療法による4種併用療法の治療効果

前回の Peg-IFN/RBV でウイルスの消失を認めなかった難治な NVR 症例を対象にしているが、4種併用により、高い SVR を達成している。

DCV : ダクラスタスビル, ASV : アスナプレビル, Peg-IFN/RBV : ペグインターフェロン/リバビリン, NVR : non virological response, SVR : sustained virological response

(文献 17 より一部改変)

sofosbuvir 400 mg を投与すると、1 回の単独投与のみで 3 日後には 3.9 Log のウイルス減少を認めた。顕著かつ幅広い抗ウイルス活性を有すること、前述したように genetic barrier が高いことから、多くの臨床試験、すなわち ATOMIC, PROTON, ELECTRON 等の第 II 相試験, NEUTRINO, FISSON, POSITRON, FUSION 等の第 III 相試験が行われた。これらの臨床試験において sofosbuvir に RBV, あるいは Peg-IFN/RBV が併用されている場合には S282T 耐性変異は出現せず、唯一変異が出現した症例は Genotype 2b 型症例で sofosbuvir 単独で治療が行われた症例であり、genetic barrier の高いことが確認された。

Genotype 1, 2, 3, 4, 6 の症例において、sofosbuvir 400 mg 12 週間と Peg-IFN/RBV との併用により (最大 36 週間の RGT) すべての群で 87% を超える SVR であった (第 II 相)。Genotype 1 型の非肝硬変の初回治療症例において、Peg-IFN/RBV との併用で 91% の SVR となり、ウイルス学的 breakthrough は生じず、また IL28B も治療効果に明らかな影響を認めなかった。

Genotype 2 型と 3 型の初回治療症例に関しては、sofosbuvir と RBV あるいはさらに IFN を併用した群において、IFN 併用の有無にかかわらず SVR<sub>24</sub> は 100% であり、IFN による治療の上乗せ効果は Genotype 2 型と 3 型には認めなかった。一方、sofosbuvir 単独では SVR は 60% であった。

臨床第 III 相の NEUTRINO study では、Genotype 1, 4, 5, 6 型の計 327 症例において sofosbuvir

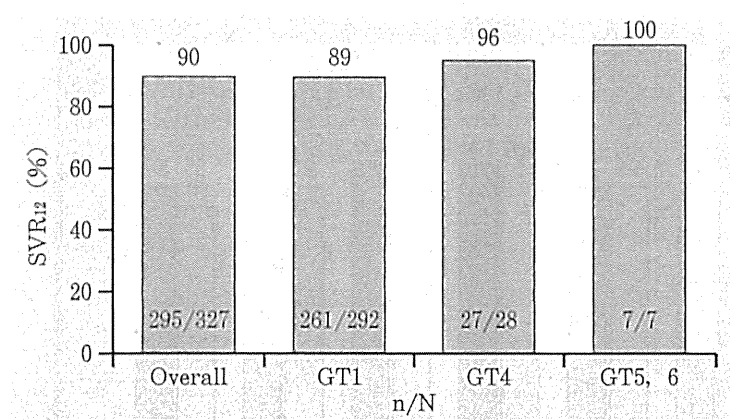


図6 Sofosbuvir と Peg-IFN/RBV 併用療法の各 Genotype に対する治療効果 (NEUTRINO)

各種 Genotype 初回治療症例に対する計 12 週の Peg-IFN/RBV 併用の治療成績。Sofosbuvir は 400 mg を 2 回 / 日投与。ちなみに Genotype 2, 3 型ではインターフェロンによる治療の改善は認めない。

Peg-IFN/RBV : ペグインターフェロン / リバビリン

(文献 19 より一部改変)

400 mg と Peg-IFN/RBV の併用が、また Genotype 2, 3 型に対しても臨床第Ⅲ相の FISSON study が行われ、sofosbuvir 400 mg と RBV の併用 12 週間あるいは Peg-IFN/RBV の併用 24 週間が比較された。NEUTRINO study における SVR12 は Genotype 1, 4, 5, 6 全体で 90% であり、また、Genotype 1 型全体で 87%、1a 型で 92%、1b 型で 82% であった。4 型は 96%、5 型と 6 型の症例は計 7 人と少なかったが、全例 SVR12 を達成した (図 6)<sup>19)</sup>。IL28B、あるいは肝硬変の影響は低いものの、SVR は、これらの因子が悪い場合、やや低下した。FISSON study では、Genotype 2, 3 型において、sofosbuvir 400 mg と RBV の併用のみと、Peg-IFN/RBV の併用は効果に違いはなく、IFN による効果の上積みはやはり認められなかった。副作用は全般に軽度であり、中断症例は 1~2% であった。頭痛、嘔気、不眠などが最も多かった<sup>19)</sup>。

### Ⅲ

## 投与方法の実際と工夫

C型肝炎の治療は DAAs の開発により大きく進歩した。DAA の標的は C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) NS3/4 プロテアーゼ、ポリメラーゼのほか、NS5A 蛋白であるが、このうち、プロテアーゼ阻害薬の開発が最も早く、わが国では HCV Genotype 1 型に対してテラプレビル (TVR)、シメプレビル (SMV)、パニプレビル (VPR) が Peg-IFN および RBV との併用で認可されている。Genotype 2 型に対しては、TVR が Peg-IFN と RBV との併用で 2014 年 9 月に適応追加された。プロテアーゼ阻害薬の単独使用では治療効果が悪いのみならず、高率に耐性変異を誘発

することが明らかになっている<sup>20)</sup>ため、当初は既存治療の Peg-IFN と RBV との併用で治療効果を高める試みがなされてきたためである。

IFN ベースの治療は、DAA の宿命でもある薬剤耐性の問題を、ある程度補完するが、ISDR (Interferon sensitivity determining region)<sup>21)</sup> / IRRDR (interferon/ribavirin resistance-determining region)<sup>22, 23)</sup>、コアアミノ酸変異<sup>24)</sup>などのウイルス因子の影響を受けるほか、IL28B SNP (single nucleotide polymorphism) など宿主因子の影響を受ける。また、IFN 特有の甲状腺機能障害、鬱(うつ)、間質性肺炎などの副作用については考慮されなければならない。

### 1 Peg-IFN $\alpha$ 2b + RBV + テラプレビル

テラプレビル(TVR)は、世界で初めて開発された HCV に対する DAA で、線状型構造のいわゆる第一世代の HCV プロテアーゼ阻害薬である。わが国でも、欧米諸国とほぼ同時に使用可能となった。はじめは Genotype 1 型にのみ適応であったが、2014 年 9 月、Genotype 2 型にも適応追加された。使用方法は、Peg-IFN と RBV に加え 12 週間併用し、さらに Peg-IFN と RBV のみをさらに 12 週間、計 24 週間使用する。TVR は 1 回 750 mg を 1 日 3 回食後に投与するが、1 錠は 250 mg であるため 9 錠 (2,250 mg) 使用する。しかし、RBV や TVR 投与量を調整することで副作用を軽減させることが臨床的に知られており、年齢・性別等により 1,500 mg (6 錠) に減量投与することが推奨されている(表 1)<sup>25)</sup>。わが国では DAA と併用が認められている IFN は Peg-IFN  $\alpha$ -2b のみである。治療成績は、国内臨床試験での SVR 率 73% であり、従来の Peg-IFN + RBV 48 週間の SVR 率約 50% を大きく上回るものであった。しかも、治療成績は前治療成績と関連し、前治療として Peg-IFN + RBV 療法でいったんはウイルスが陰性化した後に再燃したものの成績が最も良く、一度もウイルスが陰性化しなかった無効例では、治療成績が劣っていた(図 7)<sup>26)</sup>。また、前述のように IFN ベースの治療法はウイルス因子・宿主因子の影響を受けるため、ISDR/IRRDR と IL28B を用いると治療効果予測が可能となる<sup>27)</sup>(図 8)。しかし副作用として貧血、血小板減少などの血球系のほか、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis;

**表 1** PEG-IFN $\alpha$ 2b + RBV + TVR 併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb 値 (g/dL)	リバビリン (RBV)	テラプレビル (TVR)
14 以上	通常用量	2,250 mg または 1,500 mg
13.0 ~ 14.0 未満	女性のみ 200 mg 減量	女性のみ減量 (1,500 mg)
12.0 ~ 13.0 未満	200 mg 減量	減量 (1,500 mg)
12.0 未満	3 剤併用療法の安全性は保たれていない	

RBV や TVR 投与量を調整することで副作用を軽減させることが臨床的に知られており、年齢・性別等により 1,500 mg (6 錠) に減量投与することが推奨されている。

(筆者作成)

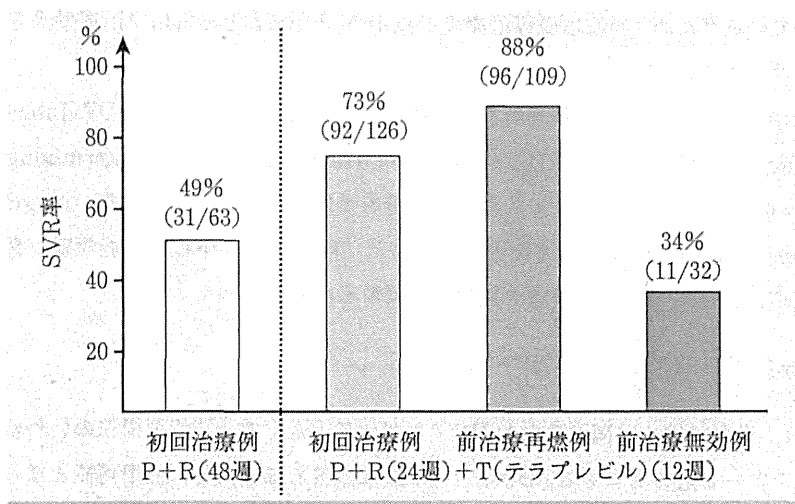


図7 Peg-IFN + RBV + TVR の治療成績 (1)

治療成績は、国内臨床試験での SVR 率 73% であり、従来の Peg-IFN + RBV 48 週間の SVR 率約 50% を大きく上回るものであった。しかも、治療成績は前治療成績と関連し、前治療として Peg-IFN + RBV 療法で一度はウイルスが陰性化した再燃したものの成績が最も良く、一度もウイルスが陰性化しなかった無効例では、治療成績が劣っていた。

P : Peg-IFN, R : RBV (リバビリン), SVR : sustained virological response  
TVR : テラプレビル

(国内臨床開発試験成績より)

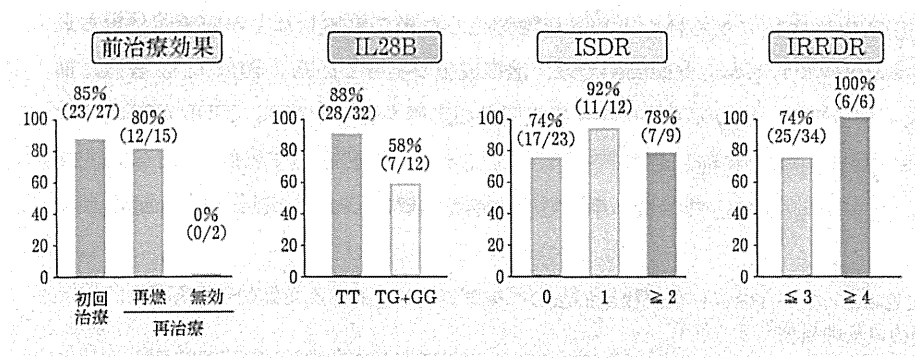


図8 Peg-IFN + RBV + TVR の治療成績 (2) (山梨大学, n = 46)

Peg-IFN + RBV + TVR の治療効果は、前治療効果、宿主因子 (IL28B)、ウイルス因子 (ISDR, IRRDR) に関連する。

Peg-IFN : ペグインターフェロン

RBV : リバビリン

TVR : テラプレビル

ISDR : interferon sensitivity determining region

IRRDR : interferon/ribavirin resistance-determining region

(山梨大学病院自験例より)

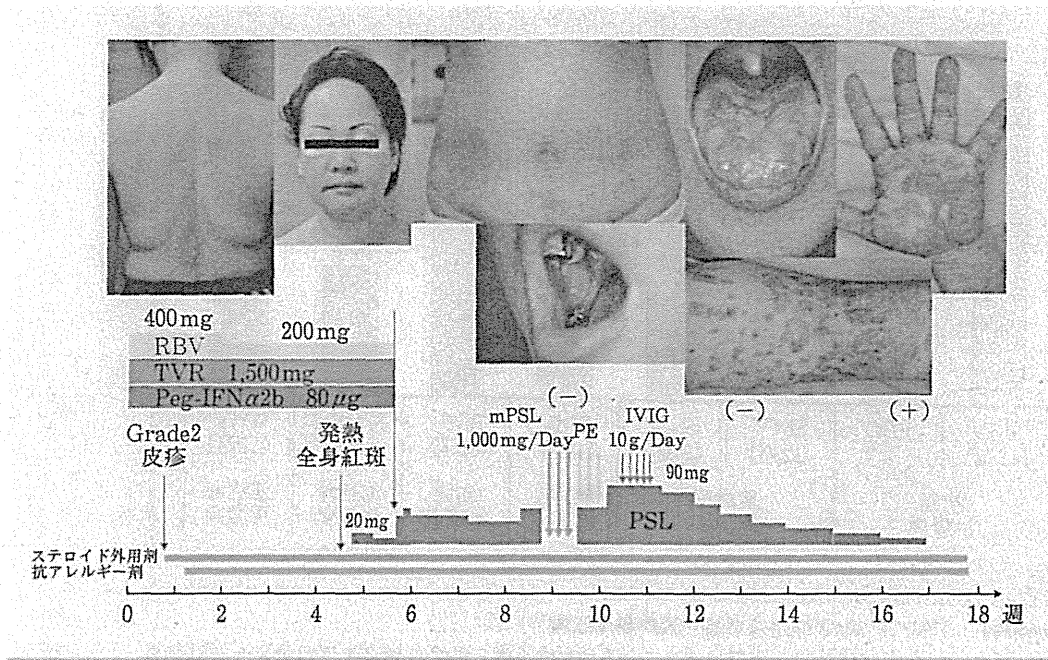


図9 テラプレビル (TVR) による中毒性表皮壊死融解症 (TEN)

Peg-IFN + RBV + TVR 治療中に TEN を発症した症例。mPSL, PE, IVIG などにより救命しえたがウイルスは再陽性化した。

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, mPSL : メチルプレドニゾロン  
PE : 血漿交換療法, IVIG : 免疫グロブリン静注療法, PSL : プレドニゾロン, TEN : toxic epidermal necrolysis  
(山梨大学病院症例より)

TEN), 薬剤過敏症候群 (drug induced hypersensitivity syndrome ; DIHS) など重篤な皮膚合併症が知られており、「皮膚科専門医と連携して使用すること」との警告がなされ、現実的には肝臓専門医が常勤する施設で皮膚科医との連携でのみ使用が可能との制限が設けられている。

当院でも実際に TEN の症例を経験した(図9)<sup>39)</sup>。腎機能障害や高尿酸血症も市販後以降に問題となり慎重な使用が求められている。このほか第一世代のプロテアーゼ阻害薬としては boceprevir があるが、国内未発売である。

## 2 Peg-IFN α-2a または Peg-IFNα-2b + RBV + SMV

シメプレビル (SMV) は、大環状構造をとるいわゆる第二世代の NS3-4 プロテアーゼ阻害薬であり、第一世代に勝るとも劣らない治療効果を持つほか、安全な副作用プロファイルを有している。すなわち TVR でみられた重篤な皮膚障害や貧血・腎機能障害はほとんどない。また、薬剤耐性プロファイルも第一世代とは異なっており、理論的には第一世代プロテアーゼ阻害薬に対する耐性変異を持つ HCV にも有効である (図10)。

良好な安全性プロファイルから、わが国では TVR のような処方制限がないもののほか、併用で

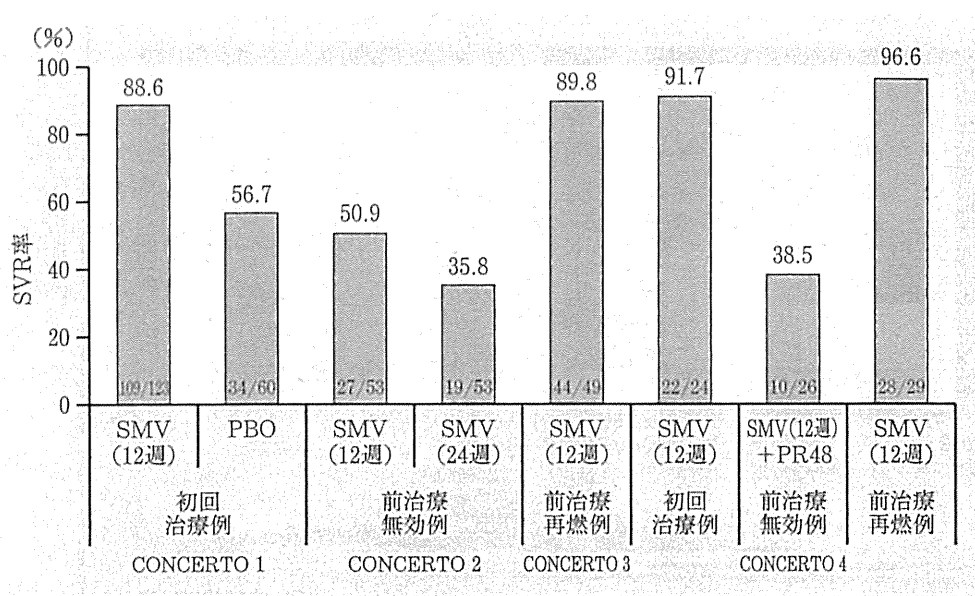


図10 Peg-IFN + RBV + SMV の治療成績 (国内臨床試験)

シメプレビル (simeprevir; SMV) は、大環状構造をとるいわゆる第二世代の NS3-4 プロテアーゼ阻害薬であり、第一世代に勝るとも劣らない治療効果を持つ。

PBO: プラセボ, SMV: シメプレビル, PR: Peg-IFN/RBV

(国内臨床開発試験成績より)

きる IFN も Peg-IFN  $\alpha$ -2b のみならず Peg-IFN  $\alpha$ -2a も使用可能である。使用方法は、TVR と同様、Peg-IFN/RBV に加え 12 週間併用し、さらに Peg-IFN/RBV を 12 週間使用する。また、TVR とは異なり、治療歴や背景因子、初期の治療効果に応じて、Peg-IFN/RBV の 2 剤併用期間をさらに 24 週間、すなわち 3 剤併用期間の 12 週に加え計 48 週間治療することも可能である。SMV は 100 mg 錠 1 日 1 回投与であるため利便性も格段に高まっている。臨床試験の治療成績も優れており、TVR 同様、前治療効果と関連するが、IFN の種類によらず高い治療効果を示している(表 2)<sup>29,30)</sup>。2014 年 10 月現在、わが国ではアスナプレビル(ASV)とダクラタスビル(DCV)の経口剤による IFN フリーの治療法は、初回治療例にはまだ適応を取得していないため、Peg-IFN + RBV + SMV が第一選択として推奨されている<sup>31)</sup>(2 章 1-1, p57 ~ 50 の表 1 ~ 3)。

### 3 Peg-IFN $\alpha$ -2b + RBV + バニプレビル

バニプレビル (VPR) は SMV 同様、第二世代のプロテアーゼ阻害薬に分類される薬剤であるが、SMV とは薬剤耐性プロファイルが異なる(図 11)。すなわち、SMV は Q80R/K が耐性変異となるが、VPR ではこの変異は問題にならない。また、臨床試験も前治療無効例では VPR の併用期間が 24 週に設定されていることから、61.9% もの高い SVR が臨床試験から得られている表 3<sup>32)</sup>。このことから、前治療無効例では Peg-IFN  $\alpha$ -2b と RBV に VPR を 24 週間併用することが認められた。

3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)

表2 プロテアーゼ阻害薬に対する HCV 耐性変異株の種類 (海外データ)

HCV 耐性 変異株		V36A/ M	T54S/ A	V55A	Q80R/ K	R155K/ T/Q	A156S	A156T/ V	D168A/ E/G/H/ T/Y	V170A/ T
		薬剤								
第一世代 /直鎖型	テラプレ ビル									
	パニプレ ビル									
	シメプレ ビル									
第二世代 /大環状型	アスナブ レビル									

【対象・方法】臨床試験において認められたプロテアーゼ阻害薬に対する HCV 耐性変異を検討した。

(C. Sarazin et al : J Hepatol S88-S100, 2012 より作図)

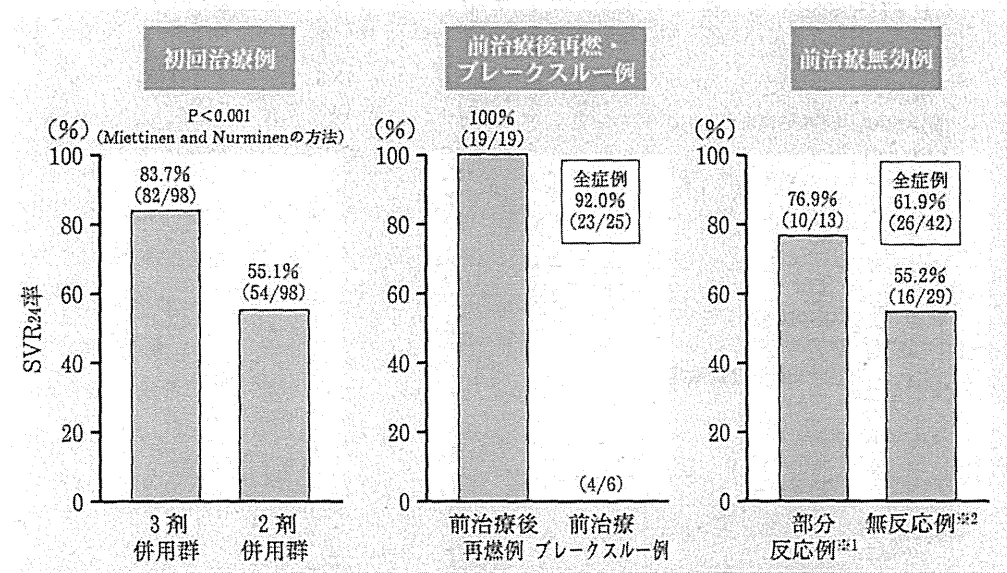


図11 Vaniprevir 国内第Ⅲ相試験 まとめ (SVR<sub>24</sub>率)

\*<sup>1</sup> 前治療で HCV RNA が一度も陰性化せず、治療期 12 週までに HCV RNA 量の減少が 2 Log IU/mL 以上の症例

\*<sup>2</sup> 前治療で HCV RNA が一度も陰性化せず、治療期 12 週までに HCV RNA 量の減少が 2 Log IU/mL 未満の症例

ブレイクスルー：ウイルス学的 breakthrough

(パニプレビル承認時評価資料より)

**表3** Vaniprevir 国内第Ⅲ相試験 安全性 まとめ  
副作用（臨床検査値の異常変動を含む）

(1) 副作用発現率

安全性解析対象症例数	288 例
副作用発現例数	287 例
副作用発現率(%)	99.7%

(2) 副作用の内訳（発現率 10%以上の副作用を抜粋）

副作用の種類	発現例数	%
血液およびリンパ系障害	84	29.2
貧血	63	21.9
眼障害	43	14.9
胃腸障害	214	74.3
腹部不快感	47	16.3
上腹部痛	29	10.1
下痢	60	20.8
消化不良	29	10.1
悪心	96	33.3
口内炎	55	19.1
嘔吐	64	22.2
一般・全身障害および投与部位の状態	271	94.1
疲労	67	23.3
注射部位紅斑	31	10.8
注射部位反応	72	25.0
倦怠感	91	31.6
発熱	211	73.3
感染症および寄生虫症	54	18.8
臨床検査	218	75.7
ヘモグロビン減少	95	33.0
好中球数減少	126	43.8
血小板数減少	88	30.6
体重減少	30	10.4
白血球数減少	114	39.6
代謝および栄養障害	96	33.3
食欲減退	82	28.5
筋骨格系および結合組織障害	112	38.9
関節痛	69	24.0
神経系障害	165	57.3
味覚異常	63	21.9
頭痛	127	44.1
精神障害	58	20.1
不眠症	41	14.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56	19.4
皮膚および皮下組織障害	217	75.3
脱毛症	91	31.6
そう痒症	90	31.3
発疹	90	31.3

副作用は1例につき1回のみカウントした。

MedDRA ver.16.0

24週投与群のデータも含まれる。

(パニプレビル承認時評価資料より)



実際には 150 mg カプセルを 1 回 300 mg (2 カプセル), 1 日 2 回投与する。重篤な副作用はないが, TVR や SMV に比較して悪心・嘔吐, 下痢などの胃腸障害が若干多いとされている (表 3)。

## IV IFN ベースの DAAs 併用療法の実際

C型肝炎治療に DAA が登場し, 治療効果と安全性, 利便性から今後は IFN フリーの治療が主体となると思われる。しかし 2014 年 10 月現在, DAA のみの治療法は, IFN 不適格未治療と, IFN 不耐容例に限られ, IFN 使用が可能な未治療例は IFN ベースの治療が第一選択である。しかも IFN を用いた治療法は DAA の宿命である耐性変異の問題を補完する可能性がある。すなわち ASV + DCV 治療では, NS3 プロテアーゼ阻害薬である ASV に対する D168V や NS5A 阻害薬である DCV の Y93H, あるいはこの両者があると, 治療成功に期待が持てないが, 耐性変異があっても IFN を併用することでウイルス排除を期待できる場合がある。また, 耐性変異がある症例に DAA のみの治療を行うと他部位にも耐性変異を誘発する可能性があり, 多剤耐性変異を獲得する可能性がある。たとえば第二世代プロテアーゼ阻害薬 ASV 耐性の D168V 変異は, 現在 IFN と併用が認められている SMV にも耐性となるし, NS5A-Y93H 変異株への DCV 使用は L31M 耐性を獲得する可能性がある<sup>8)</sup>。現在のところ NS3 耐性変異は薬剤の曝露がなくなると約 1 年で野生株への逆変異がみられることが知られているが, NS5A 耐性は少なくとも数カ月以上, 場合によっては年余にわたり持続することが明らかになっている<sup>9)</sup>。また, IFN そのものにも発癌抑制効果があるとの意見もあるが, 一定の見解は得られておらず今後の課題である。

現在 IFN ベースの DAA 併用療法は, 使用できる DAA がプロテアーゼ阻害薬のみであり, TVR, SMV, VPR の 3 種に限られる。このうち Genotype 2 に適応があるのは TVR だけである。また TVR は 1 錠あたりの薬剤含有量が少なく, 用量調整が可能である。SMV は Peg-IFN  $\alpha$ -2b のみならず Peg-IFN  $\alpha$ -2a と併用可能であるし, 治療歴や背景因子, 初期の治療効果に応じて, Peg-IFN と RBV の 2 剤併用期間をさらに 36 週間, 計 48 週間治療することが可能である。VPR は前治療無効例に限り Peg-IFN/RBV と 24 週間併用することが可能であり, 治療成績も良好である。このようにそれぞれの薬剤の使用法には特徴があり, これらを熟知して用いることが重要である。

(I, II: 前川伸哉・榎本信幸, III, IV: 坂本 稔・榎本信幸)

### 文献

- 1) Nakamoto S, Kanda T, Wu S, et al: Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J Gastroenterol* : WJG 20 : 2902-2912, 2014.
- 2) Jacobson I, Dore G, Foster G, et al: Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients : efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials. AASLD 2013 Abstract 1122, 2013.
- 3) Howe AY, Black S, Curry S, et al : Virologic Resistance Analysis from a Phase II Study of MK-5172 Combined with Peginterferon/Ribavirin In Treatment-Naive Patients with HCV-Genotype 1 Infec-

- tion. *Clin Infect Dis* 2014 Sep 28. pii : ciu696. [Epub ahead of print]
- 4) Summa V, Ludmerer SW, McCauley JA, et al : MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. See comment in PubMed Commons below *Antimicrob Agents Chemother* 56 : 4161-4167, 2012.
  - 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.
  - 6) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2083-2091, 2014.
  - 7) Miura M, Maekawa S, Sato M, et al : Deep sequencing analysis of variants resistant to the non-structural 5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology Res* 2014 Feb 25. doi : 10.1111/hepr.12316. [Epub ahead of print]
  - 8) Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, et al : Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 54 : 352-354, 2012.
  - 9) Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al : Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 384 : 403-413, 2014.
  - 10) Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al : Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 384 : 414-426, 2014.
  - 11) Forns 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* 146 : 1669-1679 e3. 2014.
  - 12) Hayashi N, Mobashery N, Izumi N : Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection : a randomized phase II study. *J Gastroenterol* 2014 Aug 13. [Epub ahead of print]
  - 13) Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, et al : Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV : SILEN-C1 trial. *Hepatology* 57 : 2143-2154, 2013.
  - 14) Sulkowski MS, Bourliere M, Bronowicki JP, et al : Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse : SILEN-C2 trial. *Hepatology* 57 : 2155-2163, 2013.
  - 15) Dieterich D, Asselah T, Guyader D, et al : SILEN-C3, a phase 2 randomized trial with faldaprevir plus pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 58 : 3429-3436, 2014.
  - 16) Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, et al : The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterol* 147 : 366-376, 2014.
  - 17) Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, et al : Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 60 : 490-499. 2014.
  - 18) 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.
  - 19) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al : Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 368 : 1878-1887, 2013.
  - 20) Ozeki I, Akaike J, Karino Y, et al : Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 46 : 929-937, 2011.

### 3. DAA 併用療法 (IFN based regimen)

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, et al: Comprehensive analysis for viral elements and interleukin-28B polymorphisms in response to pegylated plus ribavirin therapy in hepatitis-C virus 1B infection. *Hepatology* 56 : 1611-1621, 2012.
- 24) 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, 2012.
- 25) 平成 23 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)ウイルス型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 24 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン.
- 26) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 56 : 78-84, 2012.
- 27) 坂本 穰, 榎本信幸: 発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療. *消化器内科* 57: 379-384, 2013.
- 28) 山本佐織, 原田和俊, 安藤典子ほか: DIHS の病態をとったテラプレビルによる TEN の 1 例 *日本皮膚科学会雑誌* 123 : 149-154, 2013.
- 29) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al : Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: the CONCERT-1, a phase III trial. *J Hepatol* 61: 219-227, 2014.
- 30) 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* 49 : 941-953, 2014.
- 31) 平成 26 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型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.
- 32) バニプレビル承認時評価資料, 2014.

日本臨牀 第73巻・第2号（平成27年2月号）別刷

特集：C型肝炎治療 update

## C型肝炎治療における宿主因子と ウイルス因子

坂本 穰 榎本信幸