

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

非代償性C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療法の海外での治療成績

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長）

研究要旨

既に報告されている論文を基に、C型肝炎の治療の変遷、HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、3.海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）に対するレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間治療の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELD スコアと CTP スコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間治療が推奨されており、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

A．研究目的

非代償性 C 型肝炎に対するインターフェロンフリー治療法の海外での治療成績を紹介する目的で、C 型肝炎の治療の変遷、HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

B．研究方法

既に報告されている論文を基に、治療成績をまとめた。

C．研究結果

1．C 型肝炎の治療の変遷

1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後 C 型肝炎の治療法としては抗ウイルス剤であるインターフェロン（IFN）治療が広くおこなわれてきた。その当時の C 型肝炎に対する IFN 治療は従来型 IFN であり、ウイルス駆除率は約 30%と限定的であったが、その後、HCV 遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化 stage などの宿主要因により治療効果が異なることが 1990 年代後半には明らかとなった。

2000 年代には週 1 回の持続型のペグインターフェロン（PegIFN）と抗ウイルス剤であるリバビリン（RBV）の併用療法が標準治療となった。従来、難治例と言われている HCV1

型高ウイルス例での PegIFN と RBV の併用療法 48 週間投与でのウイルス駆除率、著効 (Sustained Viral Response:SVR) 率は 50% 前後であった。2011 年に HCV に特異的な第一世代の抗ウイルス剤 (Direct acting Antiviral Agents :DAA s) であるテラプレビル (TVR) が認可され、TVR と PegIFN と RBV の 3 剤併用で 74%、第二世代のシメプレビル (SMV) と PegIFN と RBV の 3 剤併用で SVR 率は 89% にまで上昇した。しかし 2014 年には IFN を用いない内服薬 (DAA s) を組み合わせた IFN フリー治療法が実用化され、80% から 100% の SVR 率が期待されるまでに C 型肝炎の治療法は進歩した。現在、C 型肝炎の抗ウ

イルス療法は IFN フリー治療法が主流であり、IFN は、ほとんど使用されなくなりつつある。2016 年 3 月の時点で、わが国において使用可能な 4 種類のインターフェロンフリー治療法は下記の 4 つである。

HCV1 型に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (1) HCV2 型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法 (2)

HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) (3)

HCV1 型に対するオムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (4)

表 1 に 4 つの治療法の違いについてまとめた。

表1.各種インターフェロンフリー治療法の特徴

	治療期間	HCV2型	HCV1型	重度の腎機能低下例	Y93変異あり例	L31変異あり例	Ca拮抗剤の併用
ソホスブビル/リバビリン	12週間	○	X (遠慮外)	X (禁忌)			
ダクラタスビル/アスナプレビル	24週間	X (遠慮外)	○ (HCV1b)	使用可能 (遷移例での本邦での報告あり)	SVR率低下	SVR率低下	
レジパスビル/ソホスブビル (ハーボニー)	12週間	X (遠慮外)	○ (HCV1a/1b)	X (禁忌)	SVR率に影響しない	SVR率に影響しない	
オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	12週間	X (遠慮外)	○ (HCV1b)	使用可能	SVR率低下	SVR率に影響しない	重篤な副作用報告あり

治療期間が 12 週間か 24 週間か、HCV1 型か 2 型か、HCV1 型でも 1a にも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、Y93 変異と L31 変異の有無と SVR 率、Ca 拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者に対して、どの治療法が可能なのか、望ましいのか

を判断する必要がある。

2 . HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) の国内開発試験成績

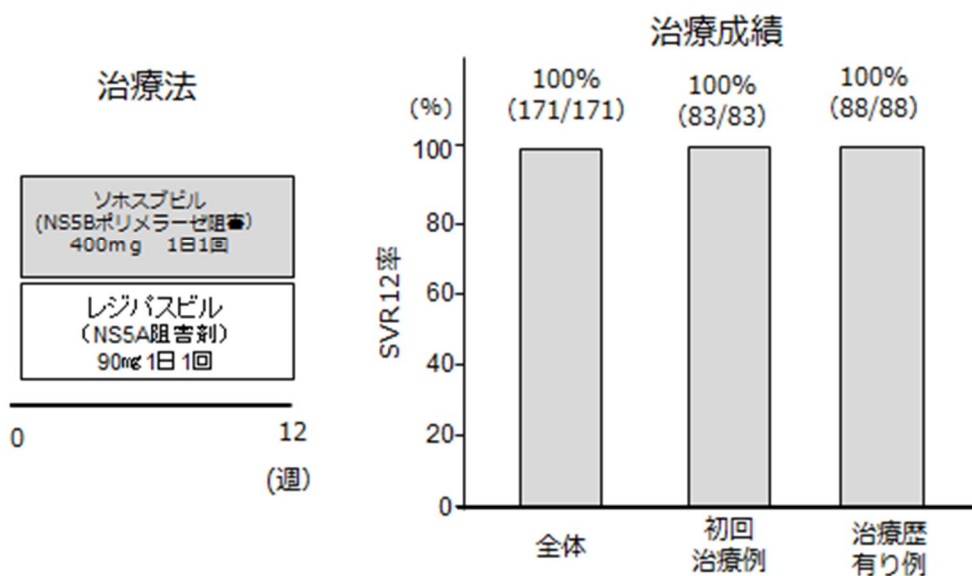
HCV1 型に対するソホスブビル治療ではレジパスビルとの併用で国内開発試験が実施さ

れた。レジパスビルはダクラタスビルと同様のNS5A阻害薬であり投与量は1日1回90mgである。市販薬としては、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg配合剤としてハーボニーと命名され2015年9月以後、その使用が可能となっている。ハーボニーの治療期間は12週間である(図1)。

国内開発試験では、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mgの固定用量配合剤にリバビリンの有無で2群に設定するプロトコルで実施された。HCV1型患者341例による治療成績は、レジパスビル/ソホスブビ

ル配合剤投与をおこなった初回治療例の100%(n=83/83)、また治療歴有り例の100%(n=88/88)がSVR12率を示し、合わせて171例中171例全員でHCVが排除されたことが報告された(図1)。またレジパスビル/ソホスブビル配合剤にリバビリンを併用した患者のSVR12率は、初回治療例で96%(n=80/83)、治療歴有り例で100%(n=87/87)と報告された。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者でのSVR12率は99%(n=75/76)であった。主な有害事象は鼻咽頭炎24.9%、頭痛6.3%、倦怠感5.3%などの軽度なものであったと報告された(3)。

図1.HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル(ハーボニー)併用療法の治療成績



3. 海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の治療成績

海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の開発試験としてSOLAR-1 studyが実施された(5)。

SOLAR-1 studyではHCV遺伝子型1と4型

の非代償性肝硬変患者108名(59名はCTP(Child-Turcotte-Pugh)クラスB、49名はCTPクラスC)を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤を12週間投与群と24週間投与群にランダムに振り分けて投与した。肝臓移植に移行した7名を除いた治療成績は、CTPクラスBの患者でのSVR率は12週投与群で87%、24

週投与群で89%で、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で86%、24週投与群で87%であり、ともに治療期間によってSVR率の差は見られなかった(図2)(5)。CTPクラスB とCの患者のMELD スコア、CTP スコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた(図3.図4)(5)。このstudy 期間中にCTPクラスC患者1例が死亡した。副

作用の出現頻度は、CTPクラスB の患者でのSVR率は12週投与群で10%、24週投与群で34%、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で26%、24週投与群で42%であり、その多くはリバビリン投与に関連していた。リバビリンの投与量の多くは600mgであり、治療中止例の頻度はCTPクラスB の患者で7%、CTPクラスC の患者で8%であった(5)。

図2.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療

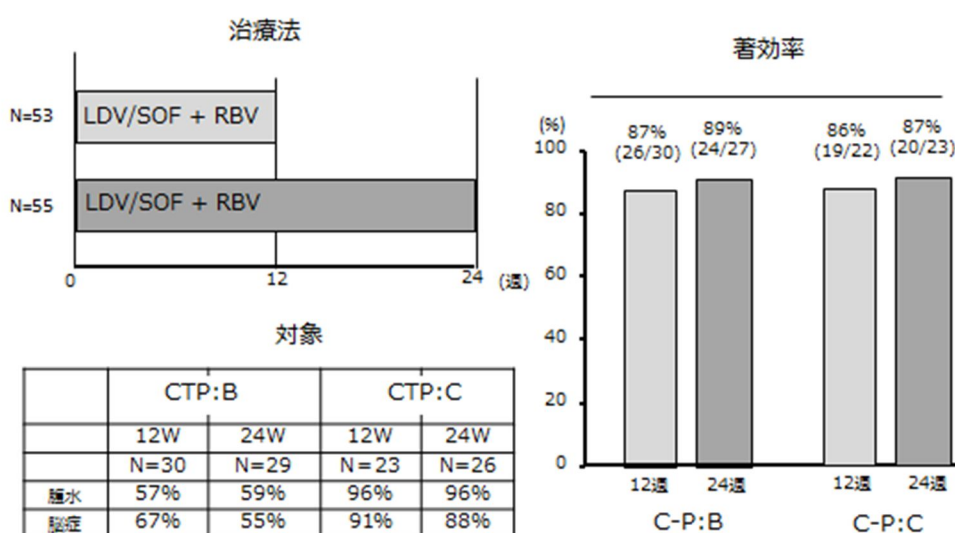
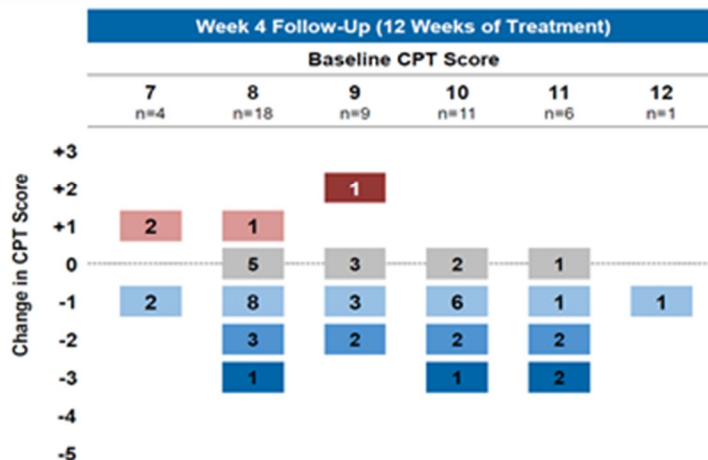


図3.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療、CTPスコアの変化

Results: Change From Baseline in CPT Scores GT 1 and 4, CPT Class B and C



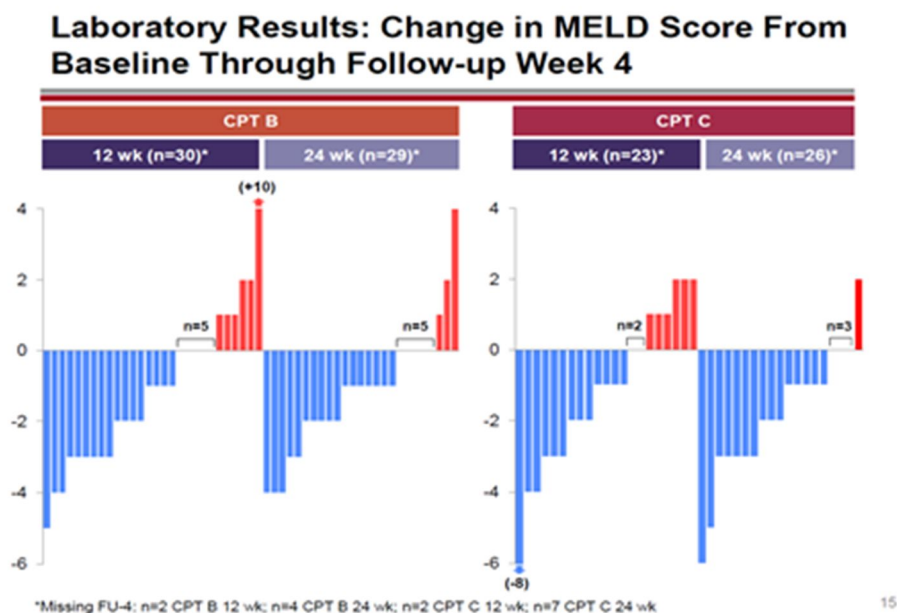
D. 考察、結論

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）に対するレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELDスコアとCTPスコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

当院の非代償性肝硬変の3年生存率は、CTPクラスBの患者では約70%、CTPクラスCの患者では約30%で、特にCTPクラスCの患者

の生命予後は極めて悪く、肝臓移植の適応となる集団である。米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間治療が推奨しており（6）、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

図4.非代償性肝硬変（CTP:B.C）に対するLDV/SOF+RBV 治療、MELDスコアの変化



参考文献

- 1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et.al. Sofosbuvir Plus Ribavirin in

- Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hcv Infection: An Open-Label, Phase 3 Trial. *J Viral Hepat* 21 (11): 762-8 2014.11
- 3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et.al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and

- without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6): 645-53.
- 4) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr., Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62:1037–1046
- 5) Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Fried MW, Terrault NA, O’Leary JG, Vargas HE, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:649–659.
- 6) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis> 2016.
- E . 研究発表
- 1) Yatsuhashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res.* 2015 May 20. (in press)
- 2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsuhashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* 2015 May 7. (in press)
- 3) Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y. A novel glyco-biomarker, *Wisteria floribunda* agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis. *Int J Cancer.* 2016 Mar 15;138(6): 1462-71.
- 4) Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens.* 2015 Dec;86(6):406-12.
- 5) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J,

- Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;31(1):180-9.
- 6) Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2015 Dec;45(12):1195-202.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One.* 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):894-902.
- 9) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 2015;54(7):771-5.
- 10) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 45: 501-13, 2015.
- 11) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and

previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-53.

12) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0129053.

13) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015 Mar;134(3):279-89.