

## C型肝炎に対する抗ウイルス治療の現況と今後の展望

竹原 徹郎

## Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C: Current Status and Perspectives

Tetsuo TAKEHARA

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine,  
2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan*

(Received August 28, 2009)

Antiviral therapy for chronic hepatitis C has advanced dramatically since the discovery of the hepatitis C virus and the introduction of interferon in early 1990s. An initial treatment regimen, 24 weeks of interferon monotherapy, achieved sustained virologic response, which is formally defined at 24 weeks after completion of the treatment, only for 5% of patients with genotype 1 high-viral load belonging to a difficult-to-treat group. Current standard therapy is a combination of pegylated interferon and ribavirin. Forty eight weeks of the combination therapy achieves successful viral eradication for 40–50% of genotype 1 patients while 24 weeks of that do so for 80% of genotype 2 patients. Early viral kinetics after the initiation of therapy is a useful predictor of the sustained virologic response for genotype 1 patients, serving as recommendation criteria for extended duration, 72 weeks, of combination therapy. New types of anti-HCV agents such as HCV protease and polymerase inhibitors are needed for patients that do not respond to combination therapy. Hepatitis C is not just an infectious disease, but a potentially serious liver disease progressing to end-stage liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Antiviral therapy should be considered from the view point of suppressing liver-related death in hepatitis C virus-infected patients.

**Key words**—chronic hepatitis C; peginterferon; ribavirin; protease inhibitor

## 1. はじめに

C型肝炎に対してインターフェロン (IFN) 治療が承認されたのは米国で 1991 年、本邦で 1992 年であり、18 年の歳月が経過したことになる。ウイルスの遺伝子型に応じた治療期間の最適化、リバビリン (RBV) との併用による治療効果の大幅な向上、ペグインターフェロン (Peg-IFN) の導入による治療に対するコンプライアンスの改善などを経て、Peg-IFN と RBV の併用が標準的な治療法として確立した。現在、Peg-IFN/RBV 併用治療の治療効果に関連するウイルス因子、宿主因子、治療因子が明らかとなり、画一的な治療から個々の患者に治療を個別化し、治療効果を最大限に至適化する時代となっている。本総説では C型肝炎に対する抗ウイルス治療について、IFN 単独治療導入の時期から稿

を起し、治療効果向上にむけての経緯について述べ、最近の動向と新薬の開発状況について紹介する。<sup>1)</sup>

## 2. C型肝炎ウイルスの発見とインターフェロン治療の開発

非 A 非 B 型肝炎の原因ウイルスとして C型肝炎ウイルス (HCV) が発見されたのは 1988 年であり、その翌年に論文としてウイルス遺伝子の断片が報告された。<sup>2)</sup> このウイルスの発見は当時非 A 非 B 型とされていた肝炎のほとんどが HCV によるものであることを明らかにしたのみならず、従来自己免疫性肝炎やアルコール性肝障害と診断されていた患者の中にも C型肝炎患者が少なからず存在することを明らかにした。また、C型肝炎の自然歴が理解されるようになり、20–30 年の歳月の後に着実に肝硬変、肝がんへと進行する疾患であることが明らかとなった。また、肝機能検査成績異常を示さない一般の集団の中にも、ウイルス血症が存在する例があることが示された。現在、日本では約 170 万人、世界では 1 億 7 千万人の感染者がいると推定されてい

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号)

e-mail: takehara@gh.med.osaka-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 129 年会シンポジウム S33 で発表したものを中心に記述したものである。

る。このようなことから、HCV 感染症は肝硬変・肝がんを引き起こす深刻な疾患であり、公衆衛生上の重大な問題であることが理解されるようになった。

IFN は 1957 年に発見された抗ウイルス活性を示す生体内分子であり、サイトカインのプロトタイプというべきものである。その後、抗ウイルス活性のみならず、細胞増殖抑制効果や免疫修飾作用など多様な生物活性があることが明らかとなり、産生誘導因子や産生細胞の違いにより  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  などの異なる分子種があることが示された。 $\alpha$  と  $\beta$  はリセプターを共有する分子であり、 $\gamma$  に比して抗ウイルス活性が強く、ウイルス肝炎に使用されるのはもっぱらこのタイプの IFN である。IFN は 1970 年代後半から 1980 年代にかけて、特にその細胞増殖抑制効果から“夢の抗がん剤”として期待された時期がある。IFN の薬剤としての開発はこの時期に急速に進み、そのような準備が整った頃に HCV が発見されたと言える。しかし C 型肝炎に対する IFN 治療の可能性についてはウイルス発見以前から模索されていた。これは非 A 非 B 型肝炎がウイルスを介して伝播するということが、基礎的研究及び臨床的観察から想定されていたため、1986 年に Hoofnagle ら<sup>3)</sup>は非 A 非 B 型肝炎に対して IFN 治療の臨床試験を行っている。これにより IFN の投与により血清 ALT 値が急速に改善する症例があることが示された。すなわち、IFN は C 型肝炎に対して、その抗ウイルス効果が証明される以前に、既に生化学的な治療効果があることが示されていたことになる。さらに、HCV が発見されることにより PCR 法を用いて直接ウイルス血症を評価することができるようになり、血清 ALT 値が改善する症例の多くで、同時にウイルス血症が改善する、すなわちウイルス学的治療効果を持つことが示された。<sup>4)</sup>このような経緯で、ウイルス発見後実に 3 年という極めて短時間で、IFN は C 型肝炎の治療薬剤として一般臨床の場に登場した。

IFN の治療効果は一般に著効 (SVR, sustained virologic response), 再燃 (relapse), 無効 (non-response) に分類される。SVR は薬剤投与終了後 24 週目の血清 HCV RNA の陰性化で定義される。再燃は薬剤投与終了時には HCV RNA 陰性であるが投与終了後 24 週目に陽性化したものであり、無効は薬剤投与にもかかわらず HCV RNA が陰性化

しない場合である。初期の IFN の 6 ヶ月投与の治療成績は、著効、再燃、無効となる患者が概ね 3 分の 1 ずつであった。このような治療効果に最も寄与する因子としてウイルス側の要因が重要であることが明らかとなった。<sup>5)</sup> 1 型ウイルスに比し 2 型ウイルスは IFN に対してより感受性であり、ウイルス量は少ないほど IFN 治療に反応し易い。難治である 1 型高ウイルス量症例では約 5% の SVR しか得られないことが明らかとなり、このような難治性の患者群 (日本の C 型肝炎の約 50% を占める) の治療効果をどのようにして向上させるかが 1990 年代後半に突きつけられた IFN 治療の大きな課題であった。

### 3. インターフェロン治療の進歩

難治性 C 型肝炎の治療効果をいかにして向上させるか、このような課題については 3 つの分野で進歩がみられた。1) IFN 投与期間の検討, 2) IFN との併用薬剤の導入, 3) IFN 製剤の改良, である。

**3-1. IFN の投与期間：遺伝子型に基づいた投与期間の適正化** 難治例に対して IFN の総投与量を増やすという考え方は、1 回投与量の増量と投与期間の延長という 2 つの観点から 1990 年代半ばに検討が行われた。日本では従来 IFN 6 MU を週 3 回、6 ヶ月投与を行っていた。これ以上の高用量の投与については、副作用の出現率が高くなることもあり SVR の上昇を導くことができなかった。一方、投与期間の延長に関しては、6 ヶ月投与に比べ 12 ヶ月投与することにより明らかに SVR が向上することが示された。この投与期間の延長による SVR の増加は 1 型高ウイルス量患者でみられるが、他の患者群では 6 ヶ月投与と 12 ヶ月投与の間に有意な差はなく 6 ヶ月投与で十分であることが判明した。このことは Peg-IFN と RBV の併用治療の時代になっても成り立つ原則である。このような成績に基づいて、欧米では早くから 12 ヶ月の IFN 治



竹原徹郎

1984 年大阪大学医学部卒業、1998 年米国 MGH 消化器内科研究員、2001 年大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学助教授、2005 年同消化器内科学助教授 (現准教授)。日本肝臓学会評議員、日本消化器病学会学会評議員、厚生労働省「C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究」班研究代表者。

療が認可されていた。日本では2002年になってそれまで6ヵ月に制限されていたIFNの使用期間の制限が撤廃された。さらに、2005年からはIFNの自己注射が認可され、社会的にも長期投与が受け入れ易い環境が整っている。

**3-2. IFN との併用薬剤：RBV の出現** RBVは1970年代に合成された核酸アナログであり、広い範囲のウイルスに対して効果を示す抗ウイルス剤である。日本では単独で抗ウイルス剤として使用されることはないが、欧米では呼吸器感染症などに対して臨床で使用されている。1990年代中頃にRBVのC型肝炎に対する治療効果が検討されたが、単独では抗ウイルス効果がないことが明らかにされていた。しかしながら1998年になって、IFNとRBVを併用することによりIFN単独治療に比べて、SVRが2倍以上に向上するという驚くべき成績が次々と報告された。IFN/RBV併用治療は米国では1998年より早々に認可され、日本では2001年に認可された。

RBVに特有な副作用としては溶血性貧血と催奇形性を挙げるができる。したがって、貧血患者や心疾患患者に対するRBVの投与には注意がいる。また、投与期間及び投与終了後6ヵ月間の避妊が必要である。腎排泄性で、透析で除去できないことから、腎不全患者には投与すべきではない。

### 3-3. 新規 IFN 製剤の開発：Peg-IFN の登場

IFNには種々の製剤がある。当初、米国でC型慢性肝炎に対して認可されていたのは組換え型IFN $\alpha$ 2b、組換え型IFN $\alpha$ 2aである。日本ではこの組換え型2剤に加えて天然型IFN $\alpha$ とIFN $\beta$ が使用可能である。ただし、現在ではIFN $\alpha$ 2aは製造されていない。このような従来型IFNは中和抗体の出現や副作用の出現などについて若干の相違は指摘されているものの、基本的には同等の効能を有する薬剤である。その後、特殊な薬剤としてコンセンサスIFNが開発され、臨床に応用されている。これはIFN $\alpha$ の初期に知られていた13種類のサブタイプのアミノ酸配列について、各位置で出現頻度の高いアミノ酸（コンセンサス）を選択することにより人工的に作成したIFNである。1型高ウイルス量症例に対しても抗ウイルス効果が高いことが示唆されているが、これも基本的には従来型IFN製剤の枠内に留まる薬剤である。

IFN製剤に関する画期的な進歩はPeg-IFNの開発と臨床への導入である。一般に、薬剤のペグ化とは薬剤排泄の遅延、抗原性の低下、薬効の変化などを目的として、人工の高分子であるポリエチレングリコール（Peg）を薬剤に付加し修飾することをいう。従来型のIFN製剤は体内での半減期が約8時間であり、有効な血中濃度を保つためには毎日あるいは2日に1回の投与が必要である。IFNのペグ化の最大の利点は体外排泄が遅延することであり、このため1週間に1回の投与で安定した血中濃度が維持される。現在IFNのペグ化製剤には2種類存在し、1つは組換え型IFN $\alpha$ 2aに40kDaのPegを共有結合させたもの、もう1つは組換え型IFN $\alpha$ 2bに12kDaのPegを共有結合させたものである。

一般に欧米での比較試験ではPeg-IFN製剤は単独治療でもRBVとの併用治療でも従来型IFN製剤に比べ有効率が高いことが示されている。一方、日本の臨床試験では、Peg-IFNは従来型IFN製剤に比べて非劣性であることは証明されているが、ペグ製剤が従来型IFNよりSVRで有意に優るとの成績は出されていない。これは1つには対照となる従来型IFNの1回投与量が欧米では3MUと日本に比べ少ないことが原因である可能性がある。いずれにしてもPeg-IFNは従来型IFNと少なくとも同等の効果を有する製剤であり、週1回投与でよいということから認容性の高い優れた製剤であると言える。

IFNの副作用は投与後早期から起こる副作用と長期投与により引き起こされる副作用に分けることができる。前者には高い確率で起こる発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状と白血球や血小板の減少などの血液検査上の異常が含まれる。後者には、皮膚掻痒、脱毛、眼底出血、うつ症状、甲状腺機能異常、糖尿病、肺線維症、不整脈など多彩なものが含まれる。Peg-IFN製剤も従来型IFNと同様の副作用が起こるが、その特色として、初期のインフルエンザ様症状が軽度であることと血球減少作用と投与部の皮膚反応が比較的強いことを挙げることができる。また、Peg-IFN $\alpha$ 2aでは投与後期において急激な血小板減少が起こり得ることが指摘されている。Peg-IFN製剤は薬剤のクリアランスが悪いことから従来型製剤よりもまして副作用の出現については注意が必要である。

現在、利用可能な2種類のPeg-IFN製剤のうち、

いずれが抗ウイルス効果が強いのか、あるいは副作用発現に違いがみられるのか、ということは興味ある問題である。最近、3000例以上の前治療歴のない遺伝子型1型患者を対象として、Peg-IFN $\alpha$ 2b (1.5 or 1.0  $\mu$ g/kg/week) + RBV (800–1400 mg/day) と Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000 · 1200 mg/day) の無作為化比較試験が行われ、両製剤の間には有効率、副作用発現について大きな差がないことが報告されている (IDEAL 試験)。<sup>6)</sup>

#### 4. 標準的治療 (Peg-IFN/RBV 併用治療) の確立とその現況

Peg-IFN と RBV の併用治療は日本において2004年12月より1型高ウイルス量症例に対して承認され、2006年よりその他の症例においても24週間投与が承認されている。ただし、低ウイルス量症例に対しては初回治療としてはIFNの単独治療を行うことになっている。この承認に向けて行われた日本での開発試験の成績を紹介しておく。1b型かつHCV RNA量がアンプリコアオリジナル法で100 KIU/ml以上の高ウイルス量例に対してIFN $\alpha$ 2b 6 MU と RBV の48週間投与と Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg と RBV の48週間投与の多施設無作為割付比較試験が行われた。RBVの投与量は体重60 kg未満には1日600 mgの内服、60から80 kgは1日800 mgの内服、80 kg以上は1日1000 mgの内服が行われた。IFN $\alpha$ 2bは初期2週間については6回、その後46週間は週3回投与し、Peg-IFN $\alpha$ 2bは週1回投与を行った。全国で506例が登録され Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用治療で254例中121例 (47.6%)、IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用治療で252例中113例 (44.8%) が著効となり、1990年代のIFN単独治療の時代とは隔世の感のある成績が得られた。1b型高ウイルス量以外の症例についてはIFN $\alpha$ 2b 6 MU と RBV の24週間投与と Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg と RBV の24週間投与多施設無作為割付比較試験が行われた。投与期間が24週とされているのは、先行する欧米の臨床試験において、1型では24週投与に比し48週投与が優れていたが、1型以外の症例については24週投与と48週投与で著効率に差が認められなかったためである。<sup>7-9)</sup> 全国で124例が登録され、Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用治療で63例中55例 (87.3%)、IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用治療で61例中47例 (77.0%) が著効となり、高いウイルス消失率が得

られている。

このような経緯から Peg-IFN と RBV の併用治療がC型肝炎に対する抗ウイルス治療の標準的な治療法となった。日本においても Peg-IFN/RBV は10万人以上のC型肝炎患者に投与されたと推計されているが、それらの臨床的な観察から、1) 治療効果に関与するウイルス因子、宿主因子、治療因子が明らかにされ、これをもとに2) 治療期間の個別化がはかれる時代になり、また3) 治療対象の拡大も行われている。

##### 4-1. 治療効果に関連する因子

**4-1-1. ウイルス因子** IFN単独治療の時代から、ウイルスの遺伝子型とウイルス量が最も治療効果に関連することが知られていたが、同時にNS5a領域のISDR変異が多いことがSVRに関連することも知られていた。Peg-IFN/RBV時代になってさらに明らかになってきたことは、コア領域の70番と91番のアミノ酸置換がある症例はウイルス量が低下し難い、すなわちnon-responderになり易いことが知られるようになったことである。<sup>10)</sup> さらに、NS5a領域にはISDR以外にIRSDRと呼ばれる治療感受性領域があることも示唆されている。

**4-1-2. 宿主因子** 宿主因子として重要なものは年齢、性別であり、高齢であるほど治療は奏功し難い。また、特に日本の成績では高齢の女性の治療効果は不良である。また、肝臓の線維化ステージが進行しているほど治療効果は不良であり、貧血、血小板減少、白血球減少などの血球系因子も治療効果の低下と関連している。

**4-1-3. 治療因子 (投与後のウイルス減少率と薬剤投与量)** 投与終了後24週目に判定されるウイルス排除 (SVR) をより早期に知る指標としてearly virologic response (EVR) の有効性が指摘されている。Davisら<sup>11)</sup>はPeg-IFN/RBV併用治療において治療開始後どの時点でどの程度のウイルス増殖抑制が達成されることがSVRと関連するのかを検討するために、Mannsら<sup>7)</sup>が行った臨床比較試験をretrospectiveに解析した。Mannsらの臨床試験は511例のC型慢性肝炎患者にPeg-IFN $\alpha$ 2bとRBVを48週間併用投与したものであるが、治療開始12週目にウイルス量が2 log<sub>10</sub>以上減少するかあるいは消失することをEVRと定義すると、このEVRが達成された症例 (全症例のうち74.4%がこの範

疇に入る)の71.8%がSVRに至り、逆にEVRが達成されなかった症例からはSVRが1例も出現しなかった。したがって、このように定義されたEVRにはnegative predictive valueがあり、ウイルス排除を目的とした治療としては、EVRが得られなかった症例の治療を中断することを薦めている(“stopping rule”)。先に紹介した日本で行われたPeg-IFN $\alpha$ 2bとRBVの臨床開発試験において、投与期間中のウイルスの陰性化時期とSVRとの関連を検討すると、4週目、12週目、24週目にウイルス陰性化が得られた症例(それぞれ23例、121例、33例)のSVRはそれぞれ100%、71.1%、36.4%であり、24週目以降にウイルスが消失した15例からは1例もSVRが得られなかった。したがって、24週目までにウイルス消失が得られない症例については、その後24週の追加治療を行ってもウイルス排除という観点からはメリットがないということになる。

多くの臨床試験がPeg-IFNとRBVの併用治療効果に最も寄与する因子の1つとして薬剤投与スケジュールの遵守を挙げている。このことを最初に指摘したのはMcHutchisonら<sup>12)</sup>であり、Peg-IFN/RBVの併用治療において所期の効果を得るためには、Peg-IFNの投与量、RBVの投与量、投与期間のそれぞれが最初に設定した計画の80%を超えることが重要である(“80:80:80 rule”)。投与スケジュールからの逸脱の最大の原因はIFNとRBVが持つそれぞれ特有の副作用であるが、なかでも頻度が多く最も問題になるのが血球系の副作用である。RBVの投与では貧血が問題となり、Peg-IFNの投与では顆粒球の減少や血小板数の低下が問題となる。薬剤遵守率と治療効果の関連をさらに詳細に検討すると、投与開始後12週までのPeg-IFNの平均投与量は治療開始早期のウイルス消失に関連しており、<sup>13)</sup>一方、RBVの治療期間中の総投与量は投与終了後の再燃率の抑制に関連している<sup>14)</sup>ことが明らかになっている。

#### 4-2. 治療因子からみたPeg-IFN/RBV治療の最適化

**4-2-1. 治療期間の最適化** Peg-IFN/RBV併用治療の臨床試験の投与期間中のウイルスの陰性化時期とSVRに関する解析結果は、投与開始後12週目までにウイルスが消失した症例ではSVRは良好

であるが、12週目にウイルスが残存し24週目までによくウイルスが消失した症例のSVRは約3分の1で全体のSVR率より低いことを示している。このようなlate responderに対しては48週投与ではなく、より長期の治療が有効である可能性がある。欧米で1型の初回治療例に対するPeg-IFN $\alpha$ 2a(180 $\mu$ g)とRBV(800mg)の48週投与と72週投与の比較試験が行われた。<sup>15)</sup>全症例の解析では48週投与で230例中121例(53%)、72週投与で225例中121例(54%)のSVRであり、有効率に差がみられなかった。しかし、この中から投与開始後12週目まではウイルスが検出されるが24週目までにウイルスが消失した症例のみを抽出して解析すると、SVR率は48週投与例で47例中17例(36%)、72週投与で52例中31例(60%)であり、72週投与のほうが明らかに優れていた。このようなサブ解析の結果はlate responderに対しては72週間の長期投与が有効である可能性を示唆している。このサブ解析から得られる仮説を前向きに検討したものがTeraVIC-4 studyである。<sup>16)</sup>この試験では、Peg-IFN $\alpha$ 2aとRBV(800mg)治療開始後4週の時点でHCV RNAが検出感度以上であった症例を無作為に48週投与群と72週投与群に割付け、治療効果が比較されているが、投与期間の延長によりSVR率が32%から45%と有意に改善したと報告されている。現在は、HCV RNAの検出系がアンプリコア法から、より感度の高いTaqMan PCR法に変更され、Peg-IFN/RBV投与12週時点でHCV RNAが2log<sub>10</sub>以上低下するが陽性であり、36週目までに陰性化した例について長期投与を勧めるというガイドラインになっている。

一方、欧米での遺伝子型1型の症例に対する後向き解析の結果から、4週以内にウイルスの陰性化(RVR, rapid virologic response)が得られた症例では24週短期投与の有用性が示唆され、<sup>17)</sup>前向きの短期投与の有効性評価が行われた。前治療歴のない1型症例936例に対してHCV RNA陰性化時期別に治療期間を設定し、RVRが得られた185例を24週投与群(62例)と48週投与群(123例)に分けて検討したところ、低ウイルス量(HCV RNA<400 KIU/ml)症例におけるSVR率は、24週投与群で83%、48週投与群で84%と差を認めなかったが、高ウイルス量症例では有意差は認めないものの、

24週投与群で73%と48週投与群の87%に比し低率であったと報告されている。<sup>18)</sup> また、前治療歴のない1型200例を対象として行われたPeg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) とRBV (800 mg/day) の24週投与と48週投与の無作為化比較試験でも、RVR例(87例)において24週投与群のSVR率は48週投与群に比し低率であったが(89% vs. 100%,  $p=0.06$ ), RVRのうち低ウイルス量(HCV RNA < 400 KIU/ml)症例では24週投与で96%のSVRが得られ遜色のない結果であったと報告されている。<sup>19)</sup> 以上より、RVRが得られた低ウイルス量症例に限り24週投与群と48週投与群でSVRに差がないと言える。日本では1型低ウイルス量症例には24週投与を行うことになっているが、RVRが得られていない症例に対するこのregimenの妥当性については問題が残っていると考えられる。

難治例以外の症例に対しても、より短い投与期間で24週投与と同等のSVRが達成できないかが模索された。パイロット試験において遺伝子型2/3型でRVRを示す症例に対しての短期投与(12-16週)の有用性が報告され、<sup>20)</sup> その後大規模臨床試験による短期投与の有用性について検討が行われた。前治療歴のない遺伝子型2/3型症例1469例をPeg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (800 mg/day) を16週投与する群と24週投与する群に無作為に割り付けたところ、SVR率は全症例でそれぞれ62%と70%であり( $p < 0.001$ ), RVR例においても79%と85%( $p=0.02$ )であり、いずれにおいても24週投与で有意に著効率が高かった。<sup>21)</sup> また、前治療歴のない遺伝子型2/3型症例に対してPeg-IFN $\alpha$ 2b (1.5  $\mu$ g/kg/week) + RBV (800-1400 mg/day) を投与し、RVRが得られた症例を14週投与群(148例)と24週投与群(150例)に無作為に割り付けた試験では、SVR率はそれぞれ81%と91%であり、24週投与群で有意に高率であった。<sup>22)</sup> これらの結果は遺伝子型2/3型については、早期治療効果の有無にかかわらず、短期投与に比し標準投与のほうが治療効果が高いことを示している。このように、非難治例における治療反応性のよい患者群に対して一律に治療期間を短縮するという考え方については否定的であるが、最近、RVRを示した遺伝子型2/3型症例に対して12週投与を行った時の治療成績とその後の再燃に対する再治療について、興味深い報告がなされ

ている。<sup>23)</sup> それによると、718例の遺伝子型2/3型症例にPeg-IFN $\alpha$ 2b (1.5  $\mu$ g/kg/week) + RBV (1000/1200 mg/day) を投与したところ、496例69.1%において投与4週後にHCV RNAが感度以下になった(RVR)。この患者群に12週投与を行ったところ、409例82.5%でSVRが得られ、67例14.1%が再燃した。再燃に寄与する独立した因子は血小板14万以下及びBMI 30以上であった。再燃した67例のうち43例が再治療に同意し、通常の24週治療を行ったところ30例(70%)でSVRが得られた。この成績は、線維化が進展していない非肥満例では12週の短縮が考慮されることを示唆するだけでなく、Peg-IFN/RBV治療を2段階でとらえなおす考え方としても興味を持たれる。

**4-2-2. 薬剤遵守率をいかに維持するか** IFN単独治療法に比べ併用治療法で付加される副作用の代表が溶血性貧血であり、貧血の出現はRBV投与の減量あるいは中止の原因となる。この副作用を避ける1つの方法としてエリスロポエチンによる薬物介入が注目されている。<sup>24)</sup> 米国において、Peg-IFNとRBVの併用治療中にヘモグロビンが12 g/dl以下に低下した症例に対してepoetin alfa (4000 U/週)あるいはプラセボを2重盲検で8週間投与し、2重盲検終了時のRBV投与量の維持、ヘモグロビン値、QOLについて比較検討がなされた。それによるとepoetin alfa投与群ではプラセボ投与群に比し、併用治療によるヘモグロビンの低下が有意に抑制され、RBVの減量が避けられた。さらにヘモグロビンの低下の抑制により患者のQOLの上昇が得られたと報告されている。このような薬物介入により副作用を防止する試みは、併用治療を継続し治療効果を向上させるための1つの方策として有望である可能性がある。同様に顆粒球の減少に対してはG-CSFの有効性が検討されている。さらに、血小板減少に対してはトロンボポエチン受容体に対するアゴニストである経口の血小板増殖因子(Eltrombopag)の臨床開発が始まっている。C型の代償性肝硬変患者に対してこの製剤を1日1回、4週間経口投与すると、プラセボ群に比し有意に血小板数の増加が得られ、90%以上の患者でIFN/RBV治療の導入が可能であり(プラセボ群は22%)、65%の患者が12週間の抗ウイルス治療を完遂できたと報告されている(プラセボ群は6%)。<sup>25)</sup> また、このよう

な血球系の増殖因子による補助治療とは別に、血小板数の低下のため IFN 治療が行えないような症例に対しては、治療前に腹腔鏡的摘脾術や脾動脈塞栓療法 (partial splenic embolization, PSE) などが試みられることがある。

以上のような方法は未認可の薬剤の使用であるといった問題や、コストや副作用の問題がある。一方、今1つ考えてみるべきことは、現在推奨されている血球系の副作用に関する治療の開始基準や減量基準あるいは中止基準というものが、臨床試験の際に経験的に設定されたものであり、かならずしも科学的な根拠に基づいたものではないという点である。例えば高齢者におけるヘモグロビン値、肝疾患が進展した患者での顆粒球数、高血圧患者での血小板数など血球系に副作用に対してリスクの高い患者と、その他に合併症のない若年の患者ではおのずと基準そのものも異なる可能性がある。このように血球系副作用の基準を個別化した上での、治療の開始や、減量・中断を考慮することも、個々の患者の SVR を上げるという観点からは重要であると考えられる。

**4-3. 治療適応の拡大：ALT 正常症例に対する考え方の変遷** Peg-IFN/RBV 併用治療についてのエビデンスは数多くの臨床試験の結果から得られたものであるが、今後はこの標準的治療を今までの臨床試験の枠外であった HCV 感染者のサブグループについてどのように適応していくかが問題となる。高齢者や小児、合併症を有する患者、HIV 感染者、ALT 異常を伴わない HCV 感染者などの集団がこれに当たる。ここでは ALT 異常を伴わない HCV 感染者の問題について取り上げる。

一般住民を対象にすると HCV の慢性感染者のうち 20-30% が長期にわたって ALT 値正常を維持することが知られており、このような症例をかつては無症候性 HCV キャリアと呼んでいた。無症候性 HCV キャリアのほとんどは組織学的には軽微あるいは軽度な慢性肝炎像を呈し、正常肝を示すことは極めて稀である。また、数%の症例においては既に線維化が進展していることがある。このようなことから、“無症候性”という言葉避け、ALT 持続正常 HCV 感染者 (HCV carriers with persistently normal ALT levels: PNALT) という呼称が現在では一般的となった。

これらの患者群に対する IFN 治療については、少なくとも 1990 年代においては否定的な考え方が強かった。これは ALT 正常者に対する IFN 治療の初期の報告において、SVR 率が一般の C 型慢性肝炎患者よりも低く、また、IFN 治療により高率に ALT 異常が生じることが報告されたためである。このようなことから、ALT 持続正常者は長らく大規模臨床試験の参加資格外とされてきた。しかしながら、これらの患者に対する抗ウイルス治療の潜在的な重要性が注目されるようになり、Peg-IFN $\alpha$ 2a/RBV 併用治療の国際多施設無作為化比較対照試験が行われた。<sup>26)</sup> 患者の試験参加資格は最低 4 週間の間隔をあけて測定した 3 回以上の ALT 値が正常上限以下であることが確認された HCV RNA 陽性者であり、491 例が PEG-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (800 mg/day) 24 週投与、PEG-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (800 mg/day) 48 週投与、投与なしの 3 群に 3 : 3 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。治療期間あるいは治療終了後の ALT の上昇については Peg-IFN/RBV 治療群と対照群の間で差はなく、抗ウイルス治療が ALT の上昇を引き起こすということは観察されなかった。有効性に関する結果は Hadziyannis ら<sup>9)</sup>により報告された ALT 高値の C 型慢性肝炎患者で得られた結果と同等であり、ALT 持続正常 HCV 感染者に対して Peg-IFN/RBV 治療を行う場合は、一般の C 型慢性肝炎患者において確立されたアルゴリズムに従った投与期間を推奨することができる結論している。

以上のようなことから、最近では ALT 持続正常を示す HCV 感染者も IFN 治療の適応外ではないという考え方が強くなってきている。2002 年の NIH のコンセンサスカンファレンスでも、「抗ウイルス療法を行うかどうかについては、多くの考慮すべきこと—遺伝子型、ウイルス量、組織学的進展度、患者の意志、症状、合併症、年齢—があり、ALT 値そのものはその判断のためにさほど重要ではなく、問題は軽微な肝疾患を有する患者を治療するかどうかである」との考え方が示されている。2005 年に出された厚生労働省の研究班のガイドラインによると、まず患者の ALT 値を 30 以上とそれ以下に分けている。これは医療機関で設定されている ALT の参考値がまちまちであるため、ALT の真の正常値について意識したものである。また、

血小板 15 万以上とそれ以下に分けている。これは肝疾患の進展度を評価することにより、リスクの高い患者にはより積極的に介入しようとするものである。PNALT 症例の診療にあたっては、極めて実用的なガイドラインとなっている。

#### 5. Peg-IFN/RBV 併用治療にてウイルスが排除できない症例にどのように対処するか

Peg-IFN/RBV 併用治療は C 型肝炎に対する抗ウイルス治療効果を格段と向上させたが、ウイルス排除率は遺伝子型 1 型高ウイルス量症例で 40-50%、その他の症例で 80% に留まっており、本治療法に反応しなかった患者が経年的に増大の一途をたどっている。このような患者に対して、どのような対策を取るかは喫緊の課題である。新規の抗ウイルス剤の登場を待つという考えがある一方で、過去の Peg-IFN/RBV 治療がその患者にかならずしも最適化されていなかったことを鑑み、再治療を行うという考えもある。ペグ化あるいは非ペグ化 IFN と RBV 併用治療によりウイルスが排除できなかった C 型肝炎/肝硬変患者 2333 例を対象とした Peg-IFN $\alpha$ 2b (1.5  $\mu$ g/kg/week) + RBV (800-1400 mg/day) 48 週投与による再治療の成績が報告されている (EPIC 試験)。<sup>27)</sup> SVR 率は前治療が無効例 14% に比し再燃例 38% で良好、前治療で非ペグ化 IFN 使用 25% に比しペグ化 IFN 使用 17% で不良であったが、遺伝子型 1 型で前治療がペグ製剤使用の症例だけを抽出すると、再燃例の SVR 率 23% (56/243) に比し、無効例では 4% (19/431) と極めて不良であった。また、前治療によりウイルスが陰性化しなかった患者 (無効例) に対して、alfacon-1 (CIFN) /RBV 併用治療を連日高用量で行った場合の成績が報告されている (DIRECT 試験)。<sup>28)</sup> 487 例の前治療無効例に対して、245 例に CIFN (9  $\mu$ g/day) + RBV, 242 例に CIFN (15  $\mu$ g/day) + RBV を投与したところ、SVR 率はそれぞれ 6.9% (17/245) と 10.7% (26/242) であった。前治療において 2 log<sub>10</sub> 以上のウイルス低下が得られた患者では、SVR 率はそれぞれ 11% (4/38), 23% (7/31) と良好であった。また、肝臓の線維化段階が低いものでより反応性が良好であったと報告されている。さらに、前治療無効例に対する alb-IFN $\alpha$ 2b (6-4. 参照) と RBV の併用治療効果が検討されている。<sup>29)</sup> この試験では alb-IFN (900, 1200, 1500 or 1800  $\mu$ g) の 2

週に 1 回投与あるいは alb-IFN (1200  $\mu$ g) の 4 週に 1 回投与の比較がされているが、alb-IFN/RBV 再治療全体の SVR 率は 17% であったが、この中で前治療が Peg-IFN/RBV である遺伝子型 1 型症例を抜き出すと 11% であった。Peg-IFN/RBV の前治療歴のある症例に対する再治療は、再燃例に対しては治療期間を延長するなどの工夫により効果が期待できるが、無効例に対しては治療効果を得ることが難しい。前治療の経緯や治療反応性をもとに再治療効果が期待できる患者群を絞り込む対策が必要であると考えられる。

Peg-IFN/RBV 併用治療により SVR が得られなかった患者に対する対策として低用量の Peg-IFN 長期投与の可能性が日本のガイドラインでも挙げられている。米国の HALT-C 試験において、Peg-IFN/RBV 治療により SVR が得られなかった 1050 例に対して、Peg-IFN $\alpha$ 2a (90  $\mu$ g/week) 長期投与群と無治療群を無作為に割り付け、3.5 年後の臨床的なアウトカムについて解析が行われた。<sup>30)</sup> 無治療群に比し治療群では、血清 ALT 値、血清 HCV RNA 量、組織学的炎症度のすべてにおいて改善がみられたが、主要評価項目である肝疾患の進展 (死亡、肝がん、肝不全) は治療群 34.1%、無治療群 33.8% で発生し、両群間に有意差はなかった。Peg-IFN/RBV 前治療歴のある患者に対して、Peg-IFN を長期投与することは、少なくとも 3.5 年の経過では予後の改善につながらないことを示唆している。

#### 6. 新規抗ウイルス薬の開発と今後の展望

Peg-IFN/RBV 併用治療により 1990 年代に導入された IFN 治療は大幅に改善された。併用治療により高いウイルス排除が得られる最大の原因は投与期間中にウイルスが陰性化した症例からの再燃率を下げることでありと考えられる。例えば、日本で行われた 1b 型高ウイルス量症例に対する Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用治療の開発試験の結果を患者背景別に解析すると naïve 症例に対する SVR は 43.1% (137 例中 59 例)、relapser に対しては 62.6% (91 例中 57 例)、non-responder に対して 19.2% (26 例中 5 例) であった。Relapser において naïve 症例よりも高い SVR が得られることは、Peg-IFN/RBV 併用治療が IFN 治療効果を最大限に引き出し、IFN に反応する症例からのウイルスの完全排除を促進させる治療法であることを示唆している。一方、

non-responder からの SVR が低いことは、IFN に全く反応せず投与中もウイルスの陰性化がみられない症例に対しては、Peg-IFN/RBV 併用治療をもってしても限界があることを意味している。このような限界を克服するためには、今後 IFN 以外の抗ウイルス薬の開発が必要であり、現在、新規抗ウイルス薬の開発と臨床試験が多数行われている。

**6-1. 特異的抗 HCV 薬** HCV 治療薬として、現在最も注目されているのが HCV の非構造領域のタンパクを標的とした HCV 特異的な抗ウイルス薬である。このような治療は STAT-C (specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C virus) と呼ばれている。抗ウイルス薬開発の標的となっているウイルスタンパクは NS3/4a プロテアーゼと NS5b ポリメラーゼである。

**6-1-1. プロテアーゼ阻害剤** HCV は 9.5 kb からなるプラス鎖 RNA から、一本の大きなポリペプチドが合成され、それから 10 以上のウイルスタンパクが切り出されるが、NS3/NS4a プロテアーゼはこの過程を遂行する酵素であり、ウイルスの生成過程で必須の役割を持っている。さらに、NS3/4a プロテアーゼはウイルスの核酸構造に対する細胞膜上や細胞内のセンサーである TLR や RIG-I などのシグナル伝達に係わる分子を切断し、自然免疫の活性化を抑制することが近年明らかになっている。<sup>31)</sup> したがって、プロテアーゼ阻害剤はウイルスの増殖を抑制するとともに、ウイルスを排除する自然免疫系を活性化する薬剤として期待されている。Telaprevir (VX-950) は NS3/4a プロテアーゼ阻害活性を示す経口薬であり、現在最も開発が先行している small molecule である。14 日間の単独投与で 4-5 log<sub>10</sub> のウイルス抑制効果があることが示され、最も強い抗 HCV 活性を示す薬剤の 1 つである。問題は 14 日間の投与でも高率に耐性ウイルスを生じることであり、これは Peg-IFN を併用することにより抑止されることが報告されている。このような経緯から、Peg-IFN との併用投与の臨床試験が行われている。

米国 (PROVE1) と欧州 (PROVE2) で同時に行われた前治療歴のない遺伝子型 1 型症例に対する Telaprevir (VX-950) の第 2b 相試験の治療成績が報告されている。PROVE1 は Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) 48 週投与を stand-

ard of care (SOC) として対照群に設定し、試験群として Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) + Telaprevir (2250 mg/day) を 12 週投与その後 Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) を 12 週あるいは 36 週追加投与する無作為化比較試験である。<sup>32)</sup> なお、症例数は少ないが 3 剤の 12 週投与群が探索的な目的で設定されている。SVR 率はそれぞれ 41% (31/75), 61% (48/79), 67% (53/79) であり、Telaprevir 投与群で有意に SVR 率が高かった。探索的な 12 週投与群では 35% (6/17) であり有用性が示せなかった。Telaprevir 群で viral breakthrough が 7% に観察された。副作用による中止率は Telaprevir 群で 21% と SOC の 11% に比し有意に高率であり、最も頻度の高いものは皮疹であった。PROVE2 では Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) 48 週投与をコントロールアームとして、Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + Telaprevir (2250 mg/day) 12 週投与、Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) + Telaprevir (2250 mg/day) 12 週投与、Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) + Telaprevir (2250 mg/day) 12 週投与その後 Peg-IFN $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/week) + RBV (1000/1200 mg/day) の 12 週追加投与が無作為に割り付けられた。<sup>33)</sup> 12 週投与群の全体の SVR 率は 48% (77/160) であり SOC の 46% (38/82) に比し差がなかった。RBV 投与 12 週群では 60% (49/82) であり RBV 非投与 12 週群 36% (28/78) に比し有意に SVR 率が高かったが、SOC 群に対しては有意差が示せなかった。3 剤 12 週投与その後 2 剤 12 週追加投与群の SVR 率は 69% (56/81) であり SOC より有意に高かった。最もよくみられた副作用は掻痒、皮疹、貧血であった。これらの成績から、前治療歴のない遺伝子型 1 型患者に対して Peg-IFN と RBV に加えて Telaprevir を 12 週追加投与することにより、治療期間を 24 週に短縮しても、現在の 48 週の標準投与に比し高いウイルス排除が得られることが明らかとなった。また、PROVE2 の成績から Telaprevir を含めた 3 剤併用治療から RBV を除くことは有意に治療効果を低下させることが予想され、RBV が必要であることを示している。今回、同時に明らかになったことは Telaprevir の追加投与により副作用があきらかに増加し、皮疹と貧血が深刻な

ものであることである。臨床試験にエントリーされた条件のよい患者でも副作用中止率が21%あり、ITTで治療効果の優位性は担保されているものの、通常医療においてきたときの副作用出現が危惧され、治療効果の優位性がどの程度維持されるかについても今後の課題であると考えられる。このようなことから、3剤併用治療は治療期間を短縮し、ウイルス排除率を向上させる有用な治療法であるが、初回治療例に対してファーストラインとして使用するかどうかについては、治療対象の条件（年齢、貧血など）により慎重に考慮する必要がある。その意味でもPeg-IFN/RBV治療歴のある患者に対する治療成績がどの程度のものであるかが興味を持たれる。Peg-IFN/RBV併用治療によってウイルス排除が得られなかった遺伝子型1型症例を対象としたTelaprevirの第2b相試験が行われ（PROVE3）、その治療成績が欧州の肝臓病学会（EASL）で報告されている。3剤併用12週+2剤併用12週のnon-responder, relapser, viral breakthrough群におけるSVR率はそれぞれ39%、69%及び57%であった。セカンドラインの治療法としての有用性を示すものであり、注目される結果である。

プロテアーゼ阻害剤の開発はTelaprevirが先行しており、Boceprevir（SCH503034）、TMC435450、MK-7009などが続いている。ファーストラインで使用可能なより副作用の少ないプロテアーゼ阻害剤の開発が期待される。

**6-1-2. ポリメラーゼ阻害剤** NS5b RNAポリメラーゼはHCV RNAの合成に係わるタンパクでありウイルス増殖に必須である。NS3/4aプロテアーゼと同様に、その結晶構造が明らかにされ、特異的な阻害剤による治療の標的となっており、第1世代である核酸型合成阻害剤とともに、非核酸型の第2世代阻害剤の開発も進んでいる。Valopicitabine（NM283）はNS5b RNAポリメラーゼ阻害活性を示すヌクレオシドアナログであり、最も開発が先行していた。単独治療及びPeg-IFNとの併用治療によりウイルス量の低下を引き起こすことが証明されたが、Peg-IFN/RBV治療と比較して有効性に差がなく、消化器症状等の副作用もあり開発が中止された。R1626はポリメラーゼ阻害効果のあるヌクレオシドアナログナ R1479の経口投与可能なプロドラッグである。一般にポリメラーゼ阻害剤の抗

HCV効果はプロテアーゼ阻害剤に比し弱い傾向があるが、最近発表された第1相試験の成績によると、この薬剤は前治療歴のない遺伝子型1型初回投与のHCV感染者において14日間の単独投与でHCV RNA量を $3.7 \log_{10}$ 低下させており、プロテアーゼ阻害剤に匹敵する強い抗HCV効果があることが報告されている。<sup>34)</sup>今後のPeg-IFN/RBVとの併用治療に期待が持たれる。

プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤ともに最も問題となるのはその特異性が高いゆえに、耐性ウイルスが出現する点である。このようなことから、基本的には非特異的な抗ウイルス剤であるIFNを併用し、ウイルスの増殖を抑制することにより耐性ウイルスの出現を防止する方向での臨床開発が進んでいる。したがって、このような治療ではPeg-IFN/RBV併用治療の副作用を回避できないことが問題である。臨床開発の状況から、Peg-IFNとの併用治療の形でこれらのsmall moleculeが臨床の場に登場するのに3-4年の歳月が必要であろうと考えられる。さらに、複数のsmall moleculeが臨床的に成功すれば、いずれIFNやRBVを必要としない治療、副作用が少なく経口可能なカクテルセラピーが出現することが理想である。

**6-2. 宿主タンパクを標的とした治療法** ウイルスタンパクそのものではなく、ウイルスと宿主タンパクの相互作用の研究から、宿主タンパクを標的とした薬剤の開発も行われている。サイクロフィリン阻害剤は、サイクロスポリンにHCV複製阻害効果があるという*in vitro*の知見から開発が始まった薬剤である。Debio 025はサイクロスポリンをもとに合成された薬剤であり、サイクロフィリン阻害活性は有するが免疫抑制作用を欠いている薬剤である。最近行われた第2相試験によりDebio 025はPeg-IFN $\alpha$ 2aと併用したときの初期の抗ウイルス効果がPeg-IFN $\alpha$ 2a単独投与に比し有意に強力であることが示された。<sup>35)</sup>宿主タンパクを標的とした治療法はウイルスタンパクを標的とした治療法に比べ、ウイルス耐性変異を誘発し難いという利点がある一方で、思わぬ副作用があることが危惧される。しかし、サイクロフィリン阻害剤は、サイクロスポリンの臨床使用経験があることから比較的 safely に投与できるのではないかと考えられ注目される薬剤である。

**6-3. 非特異的抗ウイルス薬** C型肝炎に対し

て非特異的抗ウイルス薬 RBV が成功したように、HCV 非特異的な薬剤についても開発が検討されている。インフルエンザ薬であるアマンタジンの C 型肝炎に対する治療効果については結論が出ていなかったが、700 例以上の前治療歴のない遺伝子型 1 型症例を対象とした、プラセボ対照多施設無作為化比較試験の成績が報告された。アマンタジン 400 mg を通常の PEG-IFN/RBV 治療に追加投与してもウイルス排除率は対照群に比し差がないことが報告され、アマンタジンの併用効果については否定されたと言える。

このような中で、非特異的な治療薬の新たな可能性として nitazoxanide (NTZ) が注目されている。NTZ は 1980 年代に合成された抗寄生虫薬であり、クリプトスポリジウム感染症やランブル鞭毛虫症に効果のある薬剤である。遺伝子型 4 型は日本ではみられない遺伝子型であるが、エジプトなどに多くみられ、1 型と同様に難治型に分類される。前治療歴のない遺伝子型 4 型患者を対象とした NTZ を併用する無作為化比較試験の結果が報告されている。<sup>36)</sup> それによると Peg-IFN/RBV 48 週投与では 50%であった SVR 率が NTZ 単独 12 週投与その後 NTZ + Peg-IFN + RBV の 36 週投与にて 79%と有意に良好な結果が得られた。HCV に対する作用機序などは不明であるが、2008 年に厚生労働省がまとめた肝炎対策 7 年戦略でも取り上げられており、今後期待できる薬剤である。

Milk thistle (マリアアザミ) は欧州において 2000 年以上にわたって肝臓用薬として使用されてきた歴史がある。最近、その抽出物である silibinin に抗 HCV 効果があることを示唆するデータが報告されている。Peg-IFN/RBV 併用治療でウイルス消失が得られなかった 36 例の遺伝子型 1 型患者を対象にして、15–20 mg の比較的高用量の silibinin を静脈内投与することにより、単独治療にて  $2 \log_{10}$ – $4 \log_{10}$  のウイルスの低下が得られ、その後 Peg-IFN/RBV を追加投与することにより、より HCV 量が低下したと報告されている。通常の経口投与ではこのような効果はみられなかった。8 例において、軽度な腹部症状、頭痛などがみられているが重篤な副作用はなかったとしている。

**6-4. IFN 製剤の改変** Peg-IFN は週に 1 回投与でよいという利便性ととも、IFN の血中濃度

の安定化をはかることにより効果を示す薬剤である。このような徐放性薬剤の開発は今なお継続されている。代表的な試みが albumin interferon  $\alpha 2b$  (alb-IFN) である。これはヒトのアルブミンと IFN- $\alpha 2b$  の遺伝子を 1 つのポリペプチドとして発現させたものである。最近、第 2b 相試験として、前治療歴のない遺伝子型 1 型患者を対象として、Peg-IFN $\alpha 2a$  (180  $\mu$ g/week) + RBV の 48 週投与に対して、RBV 併用下に alb-IFN (900  $\mu$ g or 1200  $\mu$ g) を 2 週に 1 回投与あるいは alb-IFN (1200  $\mu$ g) を 4 週に 1 回投与する比較試験が行われた。SVR 率はコントロールアームの 57.9% (66/114) に比し、それぞれ 58.5% (69/118), 55.5% (61/110), 50.9% (59/116) であり、群間に有意差はなかった。副作用中止率は、それぞれ 6.1%, 9.3%, 18.2%, 12.1%であり、わずかに有意差を認めしたが、治療に起因した欠勤については alb-IFN 群で有意に少なかったと報告されている。

**6-5. RBV 改良の試み** RBV は IFN 単独治療の成績を倍以上に向上させた重要な併用薬剤であるが、副作用である溶血性貧血により投与が継続できなくなることが Peg-IFN/RBV 治療の 1 つの限界になっている。RBV はトランスポーターを介して赤血球に取り込まれ、リン酸化を受ける。リン酸化を受けた RBV の蓄積が赤血球内の ATP を枯渇させ、これが溶血の原因であると考えられている。そこで、赤血球に蓄積しない RBV 類似薬を開発することができれば、併用治療からの副作用による離脱を大幅に改善できる可能性がある。Viramidine (VRD) は RBV のプロドラッグであり肝臓で代謝されて RBV に変換される。したがって、肝細胞での RBV の濃度は高くなるが、赤血球への取り込みは半分以下に低下する薬剤である。最近、972 例の前治療歴のない C 型肝炎患者に対して固定用量の VRD (600 mg BID) 又は体重に依存した用量の RBV (1000/1200 mg/day) を Peg-IFN $\alpha 2b$  (1.5  $\mu$ g/kg/week) と 48 週併用投与を行う第 3 相比較試験 (ViSER 試験) が行われた。<sup>37)</sup> ヘモグロビンの 10 g/dl 未満への低下あるいは 2.5 g/dl 以上の減少は VRD 群で 54.6%の発生で、RBV 群の 83.7%に比し有意に低かったが、SVR 率は VRD 群 37.7%、RBV 群 52.3%であった。固定用量の VRD 投与は RBV に対して非劣勢を証明することができず、

VRD の臨床応用については残念ながら難しい段階に入ってきている。

### 7. おわりに：SVR 以外の視点

C 型肝炎に対する治療はウイルス発見以前から生化学的な効果があることが明らかになり一般臨床に応用された。その後、投与終了 6 ヶ月後のウイルス陰性化 (SVR) という明確なエンドポイントを評価することにより、治療成績を科学的に評価できるようになり、その向上を目指して最近の Peg-IFN/RBV 併用治療の進歩があり、そして、今後も恐らくより特異的な抗ウイルス剤が登場しこのエンドポイント達成のさらなる向上が起こることが期待される。

しかし、C 型肝炎治療の最終目的とはなんだろうか？ それは、あくまでも非代償性の肝疾患への進展の予防と肝がん発生の抑止であり、これにより HCV 患者の肝臓関連死を抑制することである。本稿の冒頭で C 型肝炎に対する IFN 治療は 1986 年に生化学的な治療効果が証明され、その後 HCV の発見とともにウイルス学的な治療効果があることが明らかにされたことを述べた。本稿では抗ウイルス治療としての側面の歴史をトレースしてきたために、その他の治療効果については紹介しなかった。しかし、膨大な IFN 単独治療症例のその後の解析により、IFN 治療は単にウイルス排除を起こすだけでなく、肝臓の線維化をある一定の範囲内で改善することが証明され、肝がんの発生を抑制し、そして肝臓関連死を低下させることが示唆されている。特に重要なことはたとえ SVR に至らなくても再燃例ではその後の肝がんの発生が有意に低下することが示されている。また、たとえ HCV が排除されたとしてもその後の肝発がんがかならずしもゼロにならない。このように考えると SVR も C 型肝炎患者の予後を改善するための 1 つの (しかし非常に強力な) surrogate marker にすぎない。したがって、IFN の治療効果は単なる SVR だけで評価するのではなく、肝がんの発生を抑制するという視点でも考える必要がある。

HCV の感染を感染症としてとらえるのか肝疾患としてとらえるのかということは、国によっても温度差があり、取り扱う患者層によっても異なっている。例えば米国ではより感染症としての側面が強調されており、多くの感染症の専門家が HCV 治療に

参加している。一方、日本においては HCV 治療を行うのは肝臓を専門とする医師であり、感染症の専門家が治療にあたることはない。このことは治療効果の判定として米国ではもっぱら SVR のみが重視されていることの原因になっていると思われる。このような背景には米国と日本における HCV 感染蔓延の時期の違いとそれに伴う患者層の違いが関与している。米国では 1970-1980 年代の薬物使用により HCV 感染が拡大し、一方日本では戦後の結核治療や輸血などの際に蔓延したとされている。このようなことから、米国の HCV 感染者は日本の感染者より感染歴が短く、より若年であり、HCV からの発がんが今のところ日本ほど深刻ではない。このようなことが米国ではより感染症としての側面が重視され、一方、日本では肝疾患としての側面が強調される原因になっていると思われる。いずれにしても、個々の患者の病態をよく把握した上で治療目標を設定し、最適な治療法を選択することが重要であろう。

### REFERENCES

- 1) Hayashi N., Takehara T., *J. Gastroenterol.*, **41**, 17-27 (2006).
- 2) Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., Overby L. R., Bradley D. W., Houghton M., *Science*, **244**, 359-362 (1989).
- 3) Hoofnagle J. H., Mullen K. D., Jones D. B., Rustgi V., Di Bisceglie A., Peters M., Waggoner J. G., Park Y., Jones E. A., *N. Engl. J. Med.*, **315**, 1575-1578 (1986).
- 4) Hagiwara H., Hayashi N., Mita E., Ueda K., Takehara T., Kasahara A., Fusamoto H., Kamada T., *Hepatology*, **15**, 37-41 (1992).
- 5) Hagiwara H., Hayashi N., Mita E., Takehara T., Kasahara A., Fusamoto H., Kamada T., *Gastroenterology*, **104**, 877-883 (1993).
- 6) McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G. W., McCone J., Nyberg L. M., Lee W. M., Ghalib R. H., Schiff E. R., Galati J. S., Bacon B. R., Davis M. N., Mukhopadhyay P., Koury K., Novello S., Pedicone L. D., Brass C. A., Albrecht J. K., Sulkowski M. S., the IDEAL Study Team, *N. Engl. J. Med.*, **361**, 580-593 (2009).
- 7) Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C., Rustgi V. K., Shiffman M., Reindoller R., Goodman Z. D., Koury K., Ling M., Albrecht

- J. K., *Lancet*, **358**, 958–965 (2001).
- 8) Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., Smith C., Marinos G., Gonçalves F. L. Jr., Häussinger D., Diago M., Carosi G., Dhumeaux D., Craxi A., Lin A., Hoffman J., Yu J., *N. Engl. J. Med.*, **347**, 975–982 (2002).
  - 9) Hadziyannis S. J., Sette H. Jr., Morgan T. R., Balan V., Diago M., Marcellin P., Ramadori G., Bodenheimer H. Jr., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P. J., Lin A., Ackrill A. M., PEGASYS International Study Group, *Ann. Intern. Med.*, **140**, 346–355 (2004).
  - 10) Okanoue T., Itoh Y., Hashimoto H., Yasui K., Minami M., Takehara T., Tanaka E., Onji M., Toyota J., Chayama K., Yoshioka K., Izumi N., Akuta N., Kumada H., *J. Gastroenterol.*, **44**, 952–963 (2009).
  - 11) Davis G. L., Wong J. B., McHutchison J. G., Manns M. P., Harvey J., Albrecht J., *Hepatology*, **38**, 645–652 (2003).
  - 12) McHutchison J. G., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay K. L., Trepo C., Dienstag J., Lee W. M., Mak C., Garaud J. J., Albrecht J. K., International Hepatitis Interventional Therapy Group, *Gastroenterology*, **123**, 1061–1069 (2002).
  - 13) Oze T., Hiramatsu N., Yakushijin T., Kurokawa M., Igura T., Mochizuki K., Imanaka K., Yamada A., Oshita M., Hagiwara H., Mita E., Ito T., Inui Y., Hijioka T., Tamura S., Yoshihara H., Hayashi E., Inoue A., Imai Y., Kato M., Yoshida Y., Tatsumi T., Ohkawa K., Kiso S., Kanto T., Kasahara A., Takehara T., Hayashi N., *J. Viral. Hepat.*, **16**, 578–585 (2009).
  - 14) Hiramatsu N., Oze T., Yakushijin T., Inoue Y., Igura T., Mochizuki K., Imanaka K., Kaneko A., Oshita M., Hagiwara H., Mita E., Nagase T., Ito T., Inui Y., Hijioka T., Katayama K., Tamura S., Yoshihara H., Imai Y., Kato M., Yoshida Y., Tatsumi T., Ohkawa K., Kiso S., Kanto T., Kasahara A., Takehara T., Hayashi N., *J. Viral. Hepat.*, **16**, 586–594 (2009).
  - 15) Berg T., von Wagner M., Nasser S., Sarrazin C., Heintges T., Gerlach T., Buggisch P., Goeser T., Rasenack J., Pape G. R., Schmidt W. E., Kallinowski B., Klinker H., Spengler U., Martus P., Alshuth U., Zeuzem S., *Gastroenterology*, **130**, 1086–1097 (2006).
  - 16) Sánchez-Tapias J. M., Diago M., Escartín P., Enríquez J., Romero-Gómez M., Bárcena R., Crespo J., Andrade R., Martínez-Bauer E., Pérez R., Testillano M., Planas R., Solá R., García-Bengoechea M., Garcia-Samaniego J., Muñoz-Sánchez M., Moreno-Otero R., Ter-aViC-4 Study Group, *Gastroenterology*, **131**, 451–460 (2006).
  - 17) Jensen D. M., Morgan T. R., Marcellin P., Pockros P. J., Reddy K. R., Hadziyannis S. J., Ferenci P., Ackrill A. M., Willems B., *Hepatology*, **43**, 954–960 (2006).
  - 18) Mangia A., Minerva N., Bacca D., Cozzolongo R., Ricci G. L., Carretta V., Vinelli F., Scotto G., Montalto G., Romano M., Cristofaro G., Mottola L., Spirito F., Andriulli A., *Hepatology*, **47**, 43–50 (2008).
  - 19) Yu M. L., Dai C. Y., Huang J. F., Chiu C. F., Yang Y. H., Hou N. J., Lee L. P., Hsieh M. Y., Lin Z. Y., Chen S. C., Hsieh M. Y., Wang L. Y., Chang W. Y., Chuang W. L., *Hepatology*, **47**, 1884–1893 (2008).
  - 20) Mangia A., Santoro R., Minerva N., Ricci G. L., Carretta V., Persico M., Vinelli F., Scotto G., Bacca D., Annese M., Romano M., Zechini F., Sogari F., Spirito F., Andriulli A., *N. Engl. J. Med.*, **352**, 2609–2617 (2005).
  - 21) Shiffman M. L., Suter F., Bacon B. R., Nelson D., Harley H., Solá R., Shafran S. D., Barange K., Lin A., Soman A., Zeuzem S., ACCELERATE Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **357**, 124–134 (2007).
  - 22) Dalgard O., Bjørø K., Ring-Larsen H., Bjornsson E., Holberg-Petersen M., Skovlund E., Reichard O., Myrvang B., Sundelöf B., Ritland S., Hellum K., Frydén A., Florholmen J., Verbaan H., North-C Group, *Hepatology*, **47**, 35–42 (2008).
  - 23) Mangia A., Minerva N., Bacca D., Cozzolongo R., Agostinacchio E., Sogari F., Scotto G., Vinelli F., Ricci G. L., Romano M., Carretta V., Petruzzellis D., Andriulli A., *Hepatology*, **49**, 358–363 (2009).
  - 24) Afdhal N. H., Dieterich D. T., Pockros P. J., Schiff E. R., Shiffman M. L., Sulkowski M. S., Wright T., Younossi Z., Goon B. L., Tang K. L., Bowers P. J., Proactive Study Group,

- Gastroenterology*, **126**, 1302–1311 (2004).
- 25) McHutchison J. G., Dusheiko G., Shiffman M. L., Rodriguez-Torres M., Sigal S., Bourliere M., Berg T., Gordon S. C., Campbell F. M., Theodore D., Blackman N., Jenkins J., Afdhal N. H., TPL102357 Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2227–2236 (2007).
- 26) Zeuzem S., Diago M., Gane E., Reddy K. R., Pockros P., Prati D., Shiffman M., Farci P., Gitlin N., O'Brien C. B., Lamour F., Lardelli P., PEGASYS Study NR16071 Investigator Group, *Gastroenterology*, **127**, 1724–1732 (2004).
- 27) Poynard T., Colombo M., Bruix J., Schiff E., Terg R., Flamm S., Moreno-Otero R., Carrilho F., Schmidt W., Berg T., McGarrity T., Heathcote E. J., Gonçalves F., Diago M., Craxi A., Silva M., Bedossa P., Mukhopadhyay P., Griffel L., Burroughs M., Brass C., Albrecht J., Epic Study Group, *Gastroenterology*, **136**, 1618–1628 (2009).
- 28) Bacon B. R., Shiffman M. L., Mendes F., Ghalib R., Hassanein T., Morelli G., Joshi S., Rothstein K., Kwo P., Gitlin N., *Hepatology*, **49**, 1838–1846 (2009).
- 29) Nelson D. R., Rustgi V., Balan V., Sulkowski M. S., Davis G. L., Muir A. J., Lambiase L. R., Dickson R. C., Weisner R. H., Fiscella M., Cronin P. W., Pulkstenis E., McHutchison J. G., Subramanian G. M., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **7**, 212–218 (2009).
- 30) Di Bisceglie A. M., Shiffman M. L., Everson G. T., Lindsay K. L., Everhart J. E., Wright E. C., Lee W. M., Lok A. S., Bonkovsky H. L., Morgan T. R., Ghany M. G., Morishima C., Snow K. K., Dienstag J. L., HALT-C Trial Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **359**, 2429–2441 (2008).
- 31) Foy E., Li K., Sumpter R. Jr., Loo Y. M., Johnson C. L., Wang C., Fish P. M., Yoneyama M., Fujita T., Lemon S. M., Gale M. Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2986–2991 (2005).
- 32) McHutchison J. G., Everson G. T., Gordon S. C., Jacobson I. M., Sulkowski M., Kauffman R., McNair L., Alam J., Muir A. J., PROVE1 Study Team, *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1827–1838 (2009).
- 33) Hézode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goeser T., Bronowicki J. P., Bourlière M., Gharakhanian S., Bengtsson L., McNair L., George S., Kieffer T., Kwong A., Kauffman R. S., Alam J., Pawlotsky J. M., Zeuzem S., PROVE2 Study Team, *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1839–1850 (2009).
- 34) Roberts S. K., Cooksley G., Dore G. J., Robson R., Shaw D., Berns H., Hill G., Klumpff K., Najera I., Washington C., *Hepatology*, **48**, 398–406 (2008).
- 35) Flisiak R., Feinman S. V., Jablkowski M., Horban A., Kryczka W., Pawlowska M., Heathcote J. E., Mazzella G., Vandelli C., Nicolas-Métral V., Grosgrain P., Liz J. S., Scalfaro P., Porchet H., Crabbé R., *Hepatology*, **49**, 1460–1468 (2009).
- 36) Rossignol J. F., Elfert A., El-Gohary Y., Keeffe E. B., *Gastroenterology*, **136**, 856–862 (2009).
- 37) Benhamou Y., Afdhal N. H., Nelson D. R., Shiffman M. L., Halliman D. G., Heise J., Chun E., Pockros P. J., *Hepatology*, **50**, 717–726 (2009).