

〈特集：B型及びC型肝炎ウイルス検査の最近の進歩〉

## C型肝炎に対する最新のインターフェロン治療

野村 秀幸

### The latest interferon therapy for hepatitis C

Hideyuki Nomura

**Summary** Although pegylated interferon plus ribavirin (PEG-IFN/RBV) combination therapy has been used during the past decade as a form of IFN-based therapy for chronic hepatitis C virus (HCV), sustained virological response (SVR) rates of approximately 40%–50% have been reported among patients with HCV genotype 1. Telaprevir (TVR)-based triple therapy (PEG-IFN/RBV/TVR), in which TVR is added to PEG-IFN/RBV therapy, is now commonly used. This triple therapy has resulted in improved SVR rates  $\geq 70\%$  among patients with HCV genotype 1 and is considered first-line therapy. However, this therapy has unfortunately been associated with many serious adverse effects (severe dermatitis, severe anemia, renal failure, etc.). Simeprevir-based triple therapy (PEG-IFN/RBV plus simeprevir) was started in 2013. Serious adverse effects (severe dermatitis, severe anemia, renal failure, etc.) have not accompanied this therapy. The SVR rate of this triple therapy was about 90%. Treatment only for the Direct Acting Antiviral Agents for which we do not use IFN is examined in future.

**Key words:** Chronic hepatitis C, Pegylated Interferon, Ribavirin, Direct Acting Antiviral Agents, Telaprevir, Simeprevir

#### I. はじめに

C型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法は、1992年より開始された。当初は、ウイルス量やGenotype等が測定できず、IFN  $\alpha$  単剤の24週間、連日+間歇療法であった。IFN  $\beta$  を用いた治療では、8週間の連日療法であった。このため1型・高ウイルス例の治療効果：著効 (sustained virological response: SVR) 率は約10%

以下であった。低ウイルス例やGenotype 2型例では60%前後の成績であった。2001年から高ウイルス例に対してはリバビリン (RBV) の併用が可能となり、1型・高ウイルス例のSVR率は約20%となった。

2004年12月より、高ウイルス例に対して、ペグインターフェロン+リバビリン治療 (PEG-IFN/RBV) の導入により、C型肝炎の抗ウイルス治療のSVR率は向上した<sup>1), 2)</sup>。日本人では

国家公務員共済組合連合会 新小倉病院  
肝臓病センター  
〒803-8505 北九州市小倉北区金田1-3-1

The Center for Liver Diseases, Shin-Kokura Hospital  
1-3-1 Kanada, Kokurakita-ku, Kitakyushu, Fukuoka 803-8505, Japan

Genotype 1型または2型がほとんどを占めている。2型では、24週間のPEG-IFN/RBV治療によりSVR率は約80%以上となった。難治例と言われる1型・高ウイルス例においては、48週間のPEG-IFN/RBV治療により40%から50%のSVR率であった。この間HCV RNAの定量検査もアンプリコー検査からRT-PCR法へ変わり、HCV RNA陰性化時期の判定もより正確になってきた。このことから、HCV RNAの陰性化時期にそった治療方法、Response Guide Therapyが行われてきた。1型・高ウイルス例においては12週目までにHCV RNAが陰性化しない場合は、再燃を抑制するために48週間治療から治療期間を延長した72週間治療が行われた<sup>3)</sup>。SVR率は、60%に近づいてきたが、72週間治療の治療期間の短縮、治療効果の向上が待たれた。また、この7年間にSVRを達成できなかった症例から肝発がんが目立ちはじめた<sup>4)</sup>。そこで、難治例と言われる、1型・高ウイルス例に対して、治療効

果の向上、治療期間の短縮を考慮した治療が望まれてきた。PEG-IFN/RBV治療に直接HCVを排除できるDirect Acting Antiviral Agents (DAAs) 剤：Telaprevirを加えた3剤併用療法が、日本でも2011年11月から導入され、さらなる治療効果の向上がみられた<sup>5,6)</sup>。2013年末からは、副作用の少ないSimeprevirが使用可能となり、より多くの患者が治療を受けやすくなった。今回はC型肝炎へのIFN治療の経過と現在使用されている3剤併用治療および今後使用されるであろう薬剤について述べる。

## II. PEG-IFN/RBV+Telaprevir治療

### 1. 治療方法

PEG-IFN  $\alpha$ -2bを週1回皮下注、リバビリンは体重別に600 mgから1000 mgを連日投与し、24週間治療を行う。治療前半の12週間はTelaprevir 2250 mgを連日、8時間毎3分割して経口する。

表1 IFN前治療別のSVR率（肝組織別、IL28B別）

	naïve	再燃例	Partial Response	Null Response
全体	85%	89%	66%	41%
肝組織別				
F 0-2	91%	89%	85%	75%
F 3-4	83%	84%	50%	17%
IL28B (rs8099917)				
TT	91%	94%	83%	33%
TG/GG	64%	74%	52%	40%

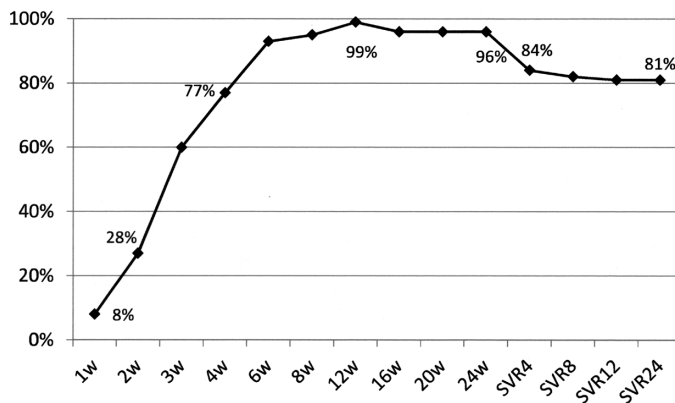


図1 経時的HCV RNA陰性化率とSVR (24) 率

表2 SVRに関する治療因子

	SVR (N=334)	Non-SVR (N=80)	P値
PEG-IFN2b ( $\mu$ g/kg/week)	1.43 (1.30 - 1.54)	1.24 (0.64 - 1.48)	< 0.0001
RBV (mg/kg/day)	7.9 (6.0 - 9.5)	6.2 (3.4 - 8.2)	< 0.0001
TVR (mg/kg/day)	25.5 (21.5 - 30.6)	23.4 (24.0 - 30.8)	0.0006
TVR 開始投与量 1500 mg	178 (76.7)	54 (23.3)	0.0201
2500 mg	156 (85.7)	26 (14.3)	
早期中止 (12週以内) (%)	17 (5.1)	18 (22.5)	< 0.0001
RVR (%)	286 (88.8)	36 (11.2)	< 0.0001

2. PEG-IFN/RBV+TVR治療の実臨床結果

九州大学関連病院肝疾患研究会 (Kyushu University Liver Disease Study : KULDS) のデータを用いて、報告する。2011年11月から2013年7月までに登録された540例を対象とした。24週間治療完遂症例は395例、SVR判定可能症例は414例 (治療中止症例も含む) について検討した。

経時的HCV RNA陰性化は、図1に示す。4週目の陰性化率は78%と高率であった。12週目には、99%とほぼ全例陰性化した。終了時は96%であった。その後治療終了4週目には再燃例がみられ、SVR (4) は84%と低下した。最終的にはSVR (24) は81%であった。治療中止例を除いた症例では、SVR率は83%であった。

3. PEG-IFN/RBV+Telaprevir治療効果

治療効果は、第3相試験結果からIFNの前治療別、IL28B別で異なっていた。今回IFN初回治療例をnaïve例、前回治療再燃例、前回治療無効例 (Non virological response: NVR) について検討した。特に前回治療無効例は、前回治療12週目までにHCV RNA量が2LogIU/mL以上低下した例 (Partial Response: PR) とHCV RNA量が2LogIU/mL低下しなかった例 (Null Response: Null) に分け検討した。また、IL28Bはrs8099917を用い、TT群とTG/GG群に分け検討した。

前回治療別のSVR率は表1に示す。それぞれのSVR率は、Naïve例：85%、再燃例：89%、PR例：66%、Null例：41%で、naïve例、再燃例のSVR率は高かったが、Null例のSVR率は低かった。前回治療無効例でも、PR例は66%とNull例に比べ高かった。肝組織 (繊維化) 別では、naïve例、再燃例では、肝組織に関係なくSVR率は高かったが、PR例、Null例では、F3-4例は低

表3 前回治療別のPEG-IFN、Telaprevir 3剤の平均投与量別のSVR率

	naïve/再燃例	無効例
PEG-IFN ( $\mu$ g/kg/week)		
< 1.2	74%	74%
$\geq$ 1.2	93%	93%
p value	0.005	0.031
Ribavirin (mg/kg/week)		
< 7.5	86%	36%
7.5-9.9	96%	64%
$\geq$ 10.0	92%	83%
p value	0.039	0.001
Telaprevir (mg/kg/day)		
< 25.0	88%	44%
25.0-30.0	88%	60%
> 30.0	93%	63%
p value	0.264	0.437

かった。特にNull例のF3-4例のSVR率は17%と最低であった。IL28B別では、IFN治療効果が良好なTT群では、naïve例、再燃例、PR例ともSVR率は高かった。Null例は、TT群でも33%と低かった。TG/GG群はnaïve例、再燃例ともTT群に比べ低かった。Null例では、TT群とTG/GG群間に差はなかった。PEG-IFN/RBV+Telaprevir治療は、前回IFN治療結果により治療効果が異なり、naïve例、再燃例、PR例では、SVR率が高く、高い治療効果であった。Null例の治療効果にはIL28Bによる差はみられず低かった。

4. SVRに関する治療因子 (表2)

PEG-IFN、RBV、TelaprevirいずれもSVR群は、non SVR群に比べ投与量が有意に多かった。Telaprevirの開始量別では、2250 mg開始群のSVR群はnon SVR群に比べ有意に高かった。12週目までの治療中止例は、SVR群に比べnon SVR群

が有意に多かった。12週目までの治療中止例を除外した解析では、SVR群とnon SVR群間でTelaprevirの投与量の差はみられなかった。

5. 前回治療別のPEG-IFN、Ribavirin、Telaprevirの3剤の平均投与量別のSVR率（表3）（12週目までの中止例を除く）

1週間の体重当たりのPEG-IFN量別のSVR率は、naïve例、再燃例、無効例とも1.2 $\mu$ g/kg/week未満の投与量では有意に低かった。1週間の体重当たりのRBV量別のSVR率は、naïve例、再燃例、無効例とも投与量が減量すると低くなった。1日の体重当たりのTelaprevir量別のSVR率は、naïve例、再燃例、無効例とも投与量により差はみられなかった。

### Ⅲ. PEG-IFN/RBV+Telaprevir治療の副作用

#### 1. 皮疹

治療開始2週目までに約40%前後で皮疹を認めるが、Grade 3以上の重症皮疹は少ない。外用のステロイド薬で治療可能であるが、重症化がみられれば経口のステロイド薬の投与が必要である。治療6週目から10週目に出現した皮疹は重症型が多く、経口ステロイド薬の投与が必要

である。

#### 2. 腎障害

治療開始3日目には、血清クレアチニン、尿酸値の上昇を認める症例がみられた。2250 mg投与開始群と1500 mg投与開始群の血清クレアチニン値の推移は図2に示す。Telaprevirの投与量を減量すれば、血清クレアチニンの上昇は軽減した。このため、高齢者などには、1500 mgへの減量開始が推奨された。

#### 3. 貧血

ITPA別のHb値の推移は、治療開始2週目以降ITPAのCC群は有意にHb値が低下した。ITPA別の重症貧血（Hb<8.5 g/dL）例出現率は、図3に示す。CC群では3週目から重症貧血がみられ、24週終了時までみられた。特に8週目から16週目までは重症貧血率は20%以上であった。CA/AA群では、7週目から出現し12週目から16週目にかけて高かった。このため、Telaprevirによる重症貧血は8週目頃から出現し、Telaprevir終了後も4週間は重症貧血がみられた。ITPAのCC群の1日の体重当たりのTelaprevir投与量別の重症貧血（Hb<8.5 g/dL）例出現率は、図4に示す。Telaprevirの $\geq 25$  mg/kg/日投与群は、全期

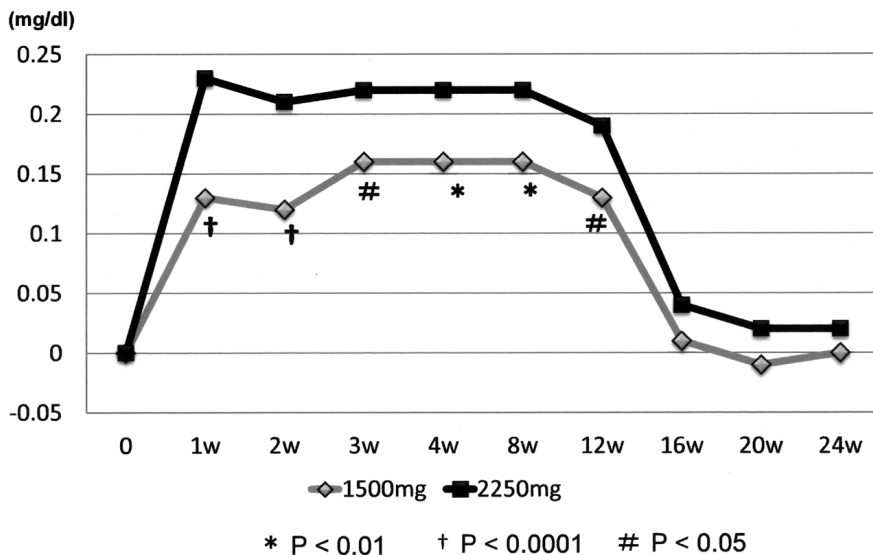


図2 開始投与量別の血清クレアチニン値の推移

間重症貧血の出現率は高かった。特に7週目から16週目までは有意に高かった。

4. その他

感染症、体重減少、全身倦怠感、食欲不振などが出現する。

IV. PEG-IFN/RBV+Telaprevirの  
3剤併用療法のまとめ

1. 治療効果

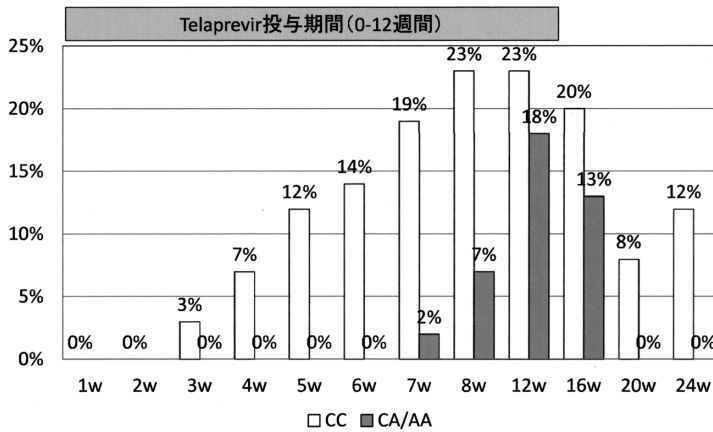
全体のSVR率は約80%以上で、naïve例、再燃

例やIL28BのTT群では、SVR率は約90%以上であった。

2. 副作用

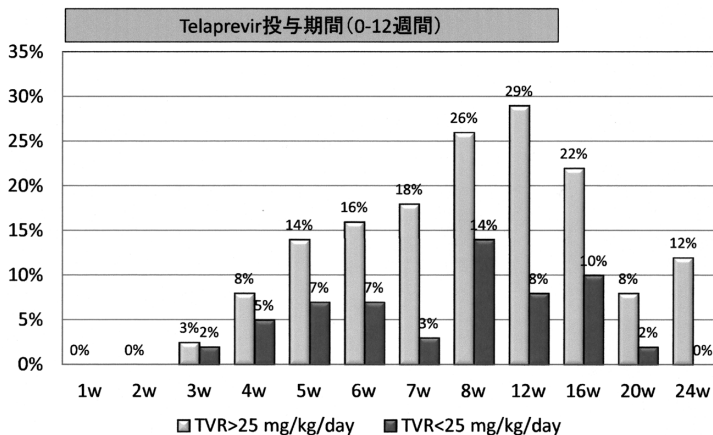
皮疹、腎障害、貧血、全身倦怠感、食欲不振などがみられた。

PEG-IFN/RBV+Telaprevirの3剤併用療法は治療効果は飛躍的に改善したが、副作用が強く、高齢者や貧血者への治療が困難である。また、治療中止例が多く、このためSVR率が低下した。今後は、治療効果が高く、副作用がより少ない



Ogawa E, et al. J Hepatol 2013(改変)

図3 ITPA遺伝子別重症貧血 (Hb<8.5 g/dl) 率



Ogawa E, et al. J Hepatol 2013(改変)

図4 ITPA (CC群) のTelaprevir量別重症貧血 (Hb<8.5 g/dl) 率

治療方法が望まれる。

PEG-IFN/RBV+プロテアーゼ阻害剤による3剤併用治療とプロテアーゼ阻害剤+NS5A阻害剤の経口2剤による治療の臨床治験が終了している。特に、PEG-IFN/RBV+Simeprevirの3剤併用治療は、2013年9月に承認され、年末から治療が開始される予定である。

## V. PEG-IFN/RBV+Simeprevirの3剤併用治療の第3相臨床治験結果

### 1. 治療効果

第3相試験結果では、naïve例、前回治療再燃例、前回治療無効例のSVR率はそれぞれ、89%、90%、51%であった。Naïve例において、IL28B別では、TT群は94%、TG/GG群は78%と高いSVR率であった。年齢的にも差は無く、高齢者にも使用可能であった。4週目までには84%がHCV RNAが陰性化し、12週目までには99%が陰性化した。治療効果は、非常に満足いくものであった。

### 2. 副作用

Grade3、4の重篤な副作用は、コントロール群のPEG-IFN/RBV併用治療と同等で有り、Simeprevirの追加による副作用の増加はみられなかった。貧血の出現頻度、発疹の出現頻度は、いずれもコントロール群と同様であった。ただ、治療早期に若干血清ビリルビン値の上昇がみられるものの、治療の中止を必要とするものではなかった。血清ビリルビン値はSimeprevirの投与終了後速やかに正常化した。

## VI. 2型・高ウイルス例の対応

現在行われている、PEG-IFN/RBVやIFN $\beta$ /RBVによる24週間治療で、約80%以上のSVRが得られる。特に治療開始8週目までにHCV RNAが陰性化すれば、SVR率はさらに高くなる。8週目までにHCV RNAが陰性化しない場合は、条件が許せば48週間への延長治療も必要である。12週目までに陰性化がみられない場合は、現治療でのSVR率はかなり低くなる。再燃例に対しては、今後PEG-IFN/RBV+Telaprevirの3剤併用治療による臨床治験が終了している。

## VII. うつ患者への対応

うつ患者は、PEG-IFN/RBV+DAAs 3剤併用療法の新規例である。PEG-IFN/RBV治療では、12週目までにうつ症状が約34%にみられる。特に睡眠障害を伴うことが多い。12週目までに、うつ症状が出現し、かつ、睡眠障害が出現した患者では、24週目までに治療中止症例が多くみられる。一方、IFN $\beta$ /RBV治療では、12週目までにうつ症状がみられる症例は少なく、抗うつ剤を使用しているうつ患者でも治療中うつ状態の悪化はなく、より安全な治療が可能である<sup>7)</sup>。

## VIII. PEG-IFN/RBV治療と肝発がん抑制効果

KULDSに登録された患者の内、PEG-IFN/RBV治療前に肝がん歴がなく、治療経過が観察可能であった1015例について治療後の肝発がん状況について検討した<sup>8)</sup>。PEG-IFN/RBV治療後の肝発がん患者は49例(4.8%)であった。肝発がん患者の条件は、男性、高齢者、治療前の検査では、血小板数が低く、血清アルブミン低値、ALT高値、AFP高値であった。Hb値とHCV RNA量は因子ではなかった。PEG-IFN/RBV治療効果別の肝発がん率は、SVRはNVRに比べ有意に低く、再燃例もNVRに比べ有意に低かったが、SVRと再燃例間での差はみられなかった。多変量解析では、肝発がんの有意な予測因子としては、男性、60歳以上、血小板数が15万/ $\mu$ l未満、AFPが10 ng/dl以上とPEG-IFN/RBV治療無効例(NVR)が有意な予測因子であった。

## IX. SVR後の肝発がん患者の検討

SVR558例中14例に肝発がんがみられた。肝発がん患者と非発がん患者との背景因子では、性差、genotype差はみられなかったが、開始時平均年齢は肝発がん患者が有意に高かった。治療前の検査では、肝発がん患者の血小板数が有意に低く、AFP値は有意に高かった。Hb値、ALT値、Alb値では差はみられなかった。多変量解析では、肝発がんの有意な予測因子は、65歳以上、血小板数が15万/ $\mu$ l未満であった。PEG-IFN/RBV治療を高年齢で開始した患者や開始時に

血小板数が15万/ $\mu$ l未満の患者では、SVR後にも肝発がんがみられるので、厳重な観察が必要である。今後3剤併用療法が主流となり、治療効果が飛躍的に向上しSVR例が増加する。しかし、SVR例からも肝発がんがみられるので、SVR後も定期的な観察が必要である。

## X. 最後に

日本におけるC型肝炎患者は高齢化しており、インターフェロンが使用できない患者も多くみられる。そこで、インターフェロンを使用しない経口剤のみの臨床試験も試みられている。これらの結果は、学会発表程度であるが、約80%以上のSVR率が報告されている。今後、多数例の第3相試験結果が順次発表され、インターフェロンなしの治療も夢ではなくなった。C型肝炎に対する抗ウイルス療法は年々進歩し、SVR率が飛躍的に向上している。多くの治療の選択肢があり、個々の患者への最適な治療方法を検討して実施すべきである。また、SVR後も肝発がんがみられるので、十分に気をつけて定期的な観察が必要である。

### 参考文献

- 1) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al.: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358: 958-65, 2001.
- 2) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-82, 2002.
- 3) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 130: 1086-1097, 2006.
- 4) Ogawa E, Furushy N, Hayashi J, et al.: Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma of patients with chronic hepatitis C: A prospective, multicenter study. *J Hepatol*, 58: 495-501, 2013.
- 5) Kumada H, Toyoda J, Okanoue T, et al.: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*, 56: 78-84, 2012.
- 6) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al.: Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J viral Hepatitis*, 19: e134-e142, 2012.
- 7) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H et al.: Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatology Research*, 42: 241-247, 2012.

1) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al.: