



2016年4月28日放送

## 「C型肝炎の新しい治療薬」

虎の門病院 分院長 熊田 博光

最近、C型肝炎の治療が目覚ましく進歩しています。従来、インターフェロンは熱が出るなどの副作用がありました。しかし、2014年に飲み薬だけで治るといふ薬剤が開発されたので、今日は飲み薬だけで治るC型肝炎の治療の歴史と、今現在の一番新しい薬剤をご紹介します。

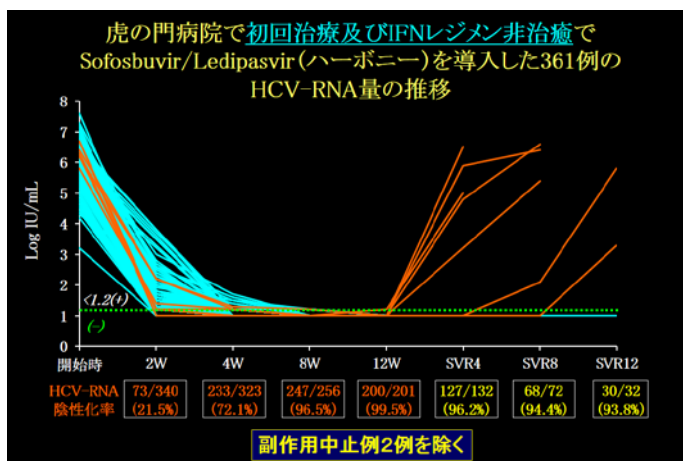
C型肝炎治療は、最初は1992年にインターフェロンが、次いで2004年にはインターフェロンとリバビリンという2つの薬剤、さらに2014年にはインターフェロンとリバビリンとプロテアーゼ阻害剤と、3つの薬剤の治療が行われていました。しかし2014年の7月になり、DaclatasvirとAsunaprevir、いわゆる内服薬を2剤飲むことにより、C型肝炎の85%が治癒することがわかりました。実際に当院で850例のDaclatasvirとAsunaprevirの治療が行われ、その中の約40%が肝硬変でした。また、この薬剤は、薬剤に感受性のある人とない人があり、薬剤に耐性がない人、448人は最終的には94%の人が治癒しました。一方、薬剤に耐性がある人、142人では、57.7%しか治りませんでした。しかし、この薬剤は世界で初のインターフェロンなし、リバビリンなしの内服薬のみの治療としては日本で最初の薬剤として、一定の役割を果たしました。

虎の門病院で市販後Daclatasvir/Asunaprevir併用療法を行った850例の背景	
男性:女性	361例:489例 (42%:58%)
年齢(中央値)	70歳(25~88歳) } 49歳以下:44例、50歳代:123例 60歳代:258例、70歳以上:425例
慢性肝炎:代償性肝硬変	509例:341例 (60%:40%)
ALT値(中央値)	40 IU/L
Hb値(中央値)	13.4 g/dl
血小板数(中央値)	14.3 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
HCV RNA量(中央値)	6.1 Log IU/ml
IL28B rs8099917	TT:395例(54%), TG/GG:333例(46%)
Core aa70置換	Wild:295例(54%), Mutant:255例(46%)
前治療歴	IFN不適格未治療/不耐容(428例)(50%), IFN適格未治療(50例)(6%) 前治療再燃例(56例)(7%), 前治療無効例(316例)(37%)
開始前耐性変異	Y93: 陽性93例(9.1%), 陰性757例 L31: 陽性30例(3.5%), 陰性820例 D168: 陽性23例(2.7%), 陰性827例

2015年の9月からは、さらに投与期間が12週間と、DaclatasvirとAsunaprevirの24週間に比べ治療期間が半分になり、さらに治療効果も100%近い治療薬が使用可能となりました。当院でも現在まで393人に薬剤が使われ、その実際の効果を見てみました。この12週間の薬剤はSofosbuvirとLedipasvir、一般的には「ハーボニー」という薬剤で、海外でも既に導入されている薬剤です。実際にこの薬剤を使った人のうち、24%は代償性肝硬変でした。この「ハーボニー」を使用した人たちの治癒率は、全体では93.8%で、治験のときに得られた100%ではありませんでした。しかし、通常、治療が100%という薬剤は世界にもなく、日本ではたまたまいい症例が当たったのだと考えております。



さらに、この「ハーボニー」を実際に投与すると、どのくらいでウイルスが消えるかを見てみますと、4週で72.1%、最終の12週で99.5%とHCV-RNAが陰性化しました。しかし、治療を終了すると、4週目には5例が、8週目には6例の方が再び肝炎になりました。この「ハーボニー」の耐性がある人とならない人で、治療効果を見てみると、耐性がない人では全ての症例に治癒が得られましたが、耐性ありの症例では89.5%に治癒が認められました。このように、「ハーボニー」は世界の標準的治療として既に有名ですが、日本でも世界と同様に、約95%の人が治癒し、特に耐性がない人ではその治療効果は極めて高かったということになります。



一方、副作用として「ハーボニー」は、特に腎臓で排出されるために、腎機能障害がある人、すなわち腎機能のeGFRが30以下の人には、現在、禁忌となっており、使えません。また、eGFRが30から50の人には、やはり腎機能が悪くなる可能性もあるので、注意深く使う必要があります。また、治験のとき以外にも海外でのデータを見ると、心臓に対する影響もあり、例えば不整脈がある人、あるいは心筋梗塞がある人、こうした人に関しての「ハーボニー」の投与は、循環器の先生と十分相談の上、使用する必要があります。新しい薬剤には不明点も多いが、これだけ治るようになると、その治療効果

もさることながら、治療の安全性も十分考慮する必要があります。

次に、同じC型肝炎の1b型に対して、昨年の11月から新しい薬剤としてOmbitasvirとParitaprevir、ritonavirの薬剤が使用可能となりました。この薬剤も「ハーボニー」と同じく12週間投与です。商品名としては「ヴィキラックス」という名前です。この治療成績を見ると、慢性肝炎においては95%が、肝硬変においては90%の人が治癒しました。実際に当院でもこの「ヴィキラックス」を投与した人が、現在まで66例存在します。この「ヴィキラックス」の治療効果は、4週で73.3%、12週で全例が、ウイルスが陰性化しています。しかし、「ハーボニー」と同様に治療終了後、4週間、あるいは12週間、24週間での時点は、市販後の現在、データはありません。

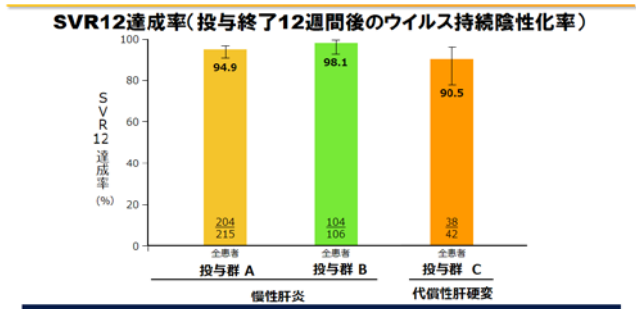
一方、副作用についても、治療の段階でこの「ヴィキラックス」は、リトナビルという薬剤

が入っているため、カルシウム拮抗剤など併用禁止薬、あるいは併用注意薬が多数あります。そのため、「ヴィキラックス」を使用する場合は、今、ほかに飲んでいる薬剤のチェックが必要となります。特にその中でも大事なものは、高血圧のときに使われるカルシウム拮抗剤の併用をしないほうがいいということがわかっております。

現在、日本には1B型の抗ウイルス治療に対して、2つの経口剤があります。しかし、この2つの薬剤で補いきれないものがあります。すなわち、透析症例においては、「ハーボニー」は腎機能障害で使えない、「ヴィキラックス」に関してもまだ治療の段階では、腎機能障害がある人に十分安全性は保たれていません。そのため、いわゆる透析患者さんのC型肝炎においてのみ、従来から行われているDaclatasvirとAsunaprevirの治療が有効と考えます。

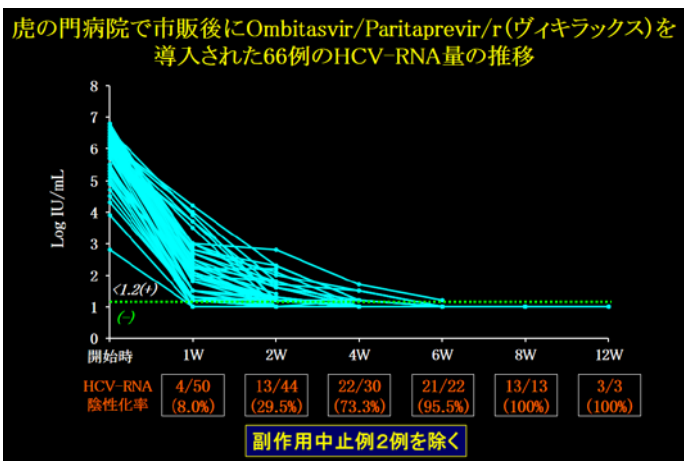
では、「ハーボニー」と「ヴィキラックス」をどう区別するかを比較すると、実際に耐性が全くない場合は、「ハーボニー」を使っても「ヴィキラックス」を使ってもどちらでも効果は変わりません。しかし、耐性があつた場合で、しかも多い場合は、「ハー

### オムビタスビル/パリタプレビルr(ヴィキラックス)治療成績



**Ombitasvir/Paritaprevir/rの第3相試験のSVR率はArmAは94.9%ArmBは98.1%、肝硬変は90.5%であった。**

Kumada H, et al. Hepatology, 62: 1037-46, 2015



ボニー」を選んだほうがよく、また、腎臓が悪い人の場合や心臓の悪い人の場合は、「ヴィキラックス」を選んだほうがよいと思われます。

さて、今までは1型のお話をしてまいりましたが、C型肝炎には2型のウイルスもあります。2型に関しては、既に昨年から Sofosbuvir と Ribavirin の2剤の内服薬で治療が行われています。一般的にはソバルディと呼ばれております。当院で、この2型のC型慢性肝炎に使用した243例のうち、肝硬変が62例存在しますが、実際に投与をしてみると、最終的に治癒した人は95.7%でした。その治療効果は4週で66%、12週では99.5%の人のウイルスが陰性化し、最終的には95%でした。このソバルディの場合は、リバビリンを使用することから、従来から言われているとおり、貧血を来すことがあるので、その点、十分注意する必要があります。

このように我が国においては、従来と異なり、C型に対するインターフェロン治療は昔のこととなり、経口剤のみで治癒する時代になりました。また、その効果も極めて高いことから、実際に治療を受けられた人のほとんどが治癒することになります。この、ほとんどの人が治癒するということは、一方で副作用に関する十分な考慮が必要となります。それぞれの薬剤にはそれぞれの副作用が存在します。例えば1型の「ハーボニー」では腎臓と心臓に、「ヴィキラックス」には高血圧の薬、あるいは肝障害に一部なることも知られています。また、2型のソバルディに関しては、リバビリンを使うことから貧血を来すことがあり、少なくともヘモグロビン値が12.0以上に治療が絞られています。

以上、副作用と効果の両面を見ながら、我々C型の肝臓専門医は治療をする必要があります。

**虎の門病院にて市販後にSofosbuvir+Ribavirin 内服2剤を開始した243例の背景 (2015/6/9~)**

性別 男性:女性	121例:122例 (50%:50%)
年齢(中央値)	64歳(21~85歳) } 49歳以下:41例、50歳代:66例 60歳代:59例、70歳以上:77例
臨床診断	CH:181例、LC:62例 (肝硬変の診断はFSCによる)
Genotype	2a:149例、2b:94例
ALT値(中央値)	35 IU/L
Hb値(中央値)	13.8 g/dl
血小板数(中央値)	17.1×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
HCV RNA量(中央値)	6.2 Log IU/mL
<i>IL28B</i> rs8099917	TT:110例(75%)、TG/GG:36例(25%)
前治療歴	Naive:125例、再燃:76例、無効:41例

