<特集>

座談会

C 型肝炎の最新治療

熊田 博光^{1)*} 豊田 成司²⁾ 井上 和明³⁾ 日浅 陽一⁴⁾ 今村 道雄⁵⁾

(*司会 & corresponding author)

収録 2010. 4. 22, 11:00-12:00, 於新潟市音楽文化会館

前列左から熊田博光, 豊田成司; 後列左から今村道雄, 井上和明, 日浅陽一

1) 虎の門病院肝臓センター, 2) 札幌厚生病院消化器科, 3) 昭和大学藤が丘病院消化器内科, 4) 愛媛大学大学院先端病態制御内科学, 5) 広島大学大学院分子病態制御内科学

<Feature Article>

Round-table discussion: Current treatment of hepatitis C

Hiromitsu Kumada^{1)*}, Joji Toyoda²⁾, Kazuaki Inoue³⁾, Yoichi Hiasa⁴⁾, Michio Imamura⁵⁾

¹⁾ Toranomon Hospital, ²⁾ Sapporo Kosei Hospital, ³⁾ Showa University Fujigaoka, ⁴⁾ Ehime University Graduate School of Medicine, ⁵⁾ Hiroshima University Graduate School of Medicine

(*corresponding author: kumahiro@toranomon.gr.jp)

はじめに

熊田：それでは、お忙しいところお集まりいただきましてありがとうございます。日本肝臓学会機関誌『肝臓』の今年度の企画の一つとして、“C型肝炎の最新治療”という題名で座談会を行うことが決まりました。C型肝炎の現在の標準療法、今の日本の状況でできる治療、そして、将来できるかもしれない治療について、お話をいただきたいと思います。

まず、今までのC型肝炎の治療の流れについて、豊田先生お願いします。

豊田：C型肝炎の抗ウイルス療法は、1992年にIFN単独療法の保険適用から始まりました。当時の治療効果は約3割でしたが、その多くは遺伝子型によるということがわかってまいりました。2001年にリバビリンの併用療法が開始され、2004年に現在の最強の治療、SOC（標準治療）と呼ばれているPeg-IFNとリバビリンの併用療法が保険適用となりました。48週間の投与で、一番難治といわれておりましたジェノタイプ1bの高ウイルス量症例においても、半分近くの方でウイルスの完全排除ができるようになりました。

そこでよく効く人、効かない人はどのような違いがあるのが問題となり、ウイルスのCore領域のアミノ酸変異、ウイルス量、インスリン抵抗性など、様々な因子がでてきました。また、新しい薬剤として、プロテアーゼインヒビターやポリメラーゼインヒビターなどが開発されてまいりました。これらの新しい薬剤がどのように使われていくか、また、現在話題になっているIL28BのSNPsとの関連についても、今後検討されていくことになると思います。

これからのコンセプトとしては、今まで効かなかった人たちに対して、どのくらい効果を上げることができるかということですが、それと同時に、治療期間が48週間というのは長いので、その治療期間を短くできないか、さらに将来的にはIFNなしに、経口薬だけで治療ができないかということも、これからのコンセプトになってくるのではないかと思います。

Peg-IFN+リバビリン併用療法 72 週投与の治療成績

熊田：過去、現在、未来のまとめをいただきました。

今、48週間のPeg-IFNとリバビリン併用療法における全体の成績はどこもあまり変わらないと思いますが、今村先生の施設ではいかがですか。標準療法といわれているPeg-IFN+リバビリン48週投与の治療成績、また、ジェノタイプ別、ウイルス量別の成績はいかがですか。

今村：1b・高ウイルス量について広島で約1500例解析しましたが、SVR率は40%とおおよそ全国平均と同じくらいです。

熊田：年齢などによって各地域で少しずつ上下はありますが、大体40~50%の間にいるのではないかと思います。そこで、新しい治療法がでてくるまでは、何とか現在の治療法で考えていかなければいけません。期間の問題もありますが、日浅先生の施設では、72週投与のデータは出ていますか。

日浅：県全体で解析できるような体制がやっとできたばかりで、まだ72週投与で治療効果をみる十分な症例数に達する解析が出来ておりません。

熊田：大体の印象はいかがでしょう。

日浅：72週投与を行いますと、投与した約5割にSVRが得られています。しかし、患者さんからかなりしんどい、最後は気力でやっているといった話を聞きます。ですから、実際に現治療の1年半の投与というのは、患者さんにとってはかなりの精神的、肉体的負担だと思います。

熊田：目標値から言って、例えば100人に投与しようとしたときに、現実には何割くらいの人で72週投与が完結できると思いますか。

日浅：血液検査などをモニターしながら投与すれば、ドロップアウトするということは意外に少なく、最後まで完結される方が多いです。48~72週の途中でドロップアウトするのは、おおよそ1割か2割くらいです。

熊田：実際は72週投与ができない人も、治療効果がないという理由で中止している人を除けば、副作用で脱落するパーセンテージはそんなに多くはないということですね。井上先生の施設はいかがですか。

井上：おおよそ、日浅先生の施設と同じくらいだと

Fig. 1 HCV RNA 陰性化時期別 SVR 率 (TaqMan)

います。正式なデータをとっていませんが、48週投与より1割くらい良いくらいですね。

熊田：豊田先生の施設は、48週投与と72週投与の比較のデータの中で、年齢や性などで差がありますか。例えば、高齢者は投与しても無駄だとか、あるいは女性だったら価値があるとか、そういうことに何かコメントはありますでしょうか。

豊田：現在late viral responderは16週目以降ということになっております。12週目のTaqManの陰性化例では、7割強がSVRになりますが、裏を返せば3割弱がnon-SVRということになります(Fig. 1)。そのnon-SVRの方を見ると、やはり高齢女性の方が多いです。16週目の陰性化例では、性差や年齢差はあまり出てきません。ですから、従来からのガイドライン通り、16週目以降の陰性化例において、72週間の延長投与は無駄打ちになるよりも益がある方のほうが多くなるので、延長投与を行ったほうが良いと考えております。12週目陰性化例においては、高齢の女性では12週目に陰性化しても、72週投与が可能であれば行ったほうが良いと考えております。また、延長投与の効果として、late viral responderでも24週目までの陰性化例において、当院のデータはかなりSVR率が高くなっているという傾向があります(Fig. 2)。

熊田：高齢女性の問題が出ましたが、今村先生の施設では12週までに陰性化した高齢女性では、48週投与にすると効果は下がりますか。

今村：12週までに陰性化した場合、48週投与のSVR率は、全体では75%ですが、50歳以上の女性では65%と効果は下がります。

熊田：今年度の新しいガイドラインで、高齢女性と進行例に関しては「9週目以降にHCV RNA 陰性化し

Fig. 2 72週延長投与例のHCV RNA 陰性化時期とSVR

た症例では72週投与も考慮する」というように、4週間早めたのですが、この考え方で広島の場合は合いますか。

今村：はい、広島大学のデータでは、50歳以上女性で9週から12週で陰性になった場合のSVR率は、48週投与で50%ですが、72週投与では73%に増加しており、ガイドラインの考え方と合う結果と思われま。

熊田：4人の先生方の話から、Peg-IFN+リバビリン併用療法は、72週投与が良いが、期間が1年半のため、非常に患者さんへの負担は多くなる、しかし結果としては治療成績が良くなり、その中でも高齢女性が一番恩恵を受けるということになります。ただし、高齢女性において12週目で陰性化した症例では、48週投与では治療効果が悪いので、8週目までに陰性化した場合は48週投与になるが、9週目以降の場合では72週投与にしたほうが良いという結論になるのではないかと思います。

Peg-IFN+リバビリン併用療法における治療の工夫

熊田：それでは、今ある治療の中で、期間延長以外に何か工夫をされてますでしょうか。日浅先生いかがですか。

日浅：当院独自の工夫としては、C型肝炎治療ワクチンとPeg-IFN、リバビリンとの併用治療を行っています。ただし、医師主導型の臨床試験として始まったばかりで、まだデータは揃っていません。

熊田：ワクチンによる治療をされているのですね。井上先生の施設はいかがですか。

井上：私たちが独自に行った治療は、IFNとサイクロスポリンとの併用です。これ以外では、なるべく

長期間投与が負担にならないように、ペガシス(Peg-IFN α -2a の商品名)90 μ g などの少ない量から step up してリバビリンとの併用の治療を行っています。特に後者は高齢者を中心に行っているのですが、それでも 30% くらいの SVR が得られています。

熊田：薬剤を変える、例えばペグイントロン(Peg-IFN α -2b の商品名)・リバビリンを投与していて、下がりが悪い人にペガシス・コペガス(リバビリンの商品名)を投与する、あるいはその逆ということに関して、井上先生何かご意見ありますか。

井上：私たちが経験したのは、ペガシスで血小板が非常に下がった方に IFN β を投与して治療が完遂できた症例を経験しています。

熊田：IFN α 同士での変更、IFN α とリバビリンを投与していて、下がりが悪いから種類を変える、あるいはその逆というのではどうですか。リバビリンを加えるか加えないかという、加えた方が良くなると思います。

井上：私の診ている症例では、IFN の種類を変えることにより HCV RNA が有意に低下したのは 1 例だけです。

熊田：今村先生はいかがですか。種類を変えるということは。

今村：途中で変更するということは、途中でウイルス量が上がってくる人以外は行っておりません。以前、Peg-IFN・リバビリンの再燃例に薬剤を変えた治療を行って、ウイルスの消失が得られたという症例がありましたが、多くはできていません。

熊田：スタチンについて岡山の加藤先生たちのグループから *in vitro* の実験結果が出た後、世界中からデータが集まり始めているところですが、今村先生の施設ではスタチンの併用のデータはお持ちですか。

今村：現在、広島大学で 50 例にスタチンを併用し、case control study を行っており、近々結果が出る予定です。

熊田：日浅先生の施設はいかがですか。

日浅：当院では、まだ積極的には行っていません。

熊田：井上先生の施設はいかがですか。

井上：十分検討できるほど症例数を蓄積していません。

熊田：豊田先生の施設はいかがですか。

豊田：ほとんどの 1b・高ウイルス量の症例ではスタチンを併用していますが、まとまったデータは出ておりません。

熊田：世界のほうがコントロールスタディは早いかもしれませんね。今回のガイドライン改訂の委員会で、班員の先生方の意見は、ガイドラインに入れるのは今のところ時期尚早である、日本におけるエビデンスのあるデータを待ちましょうということになりました。

治療効果予測因子の臨床応用～Core アミノ酸置換、IL28B SNPs～

熊田：それでは次に、リバビリン併用療法における治療効果の予測因子、ウイルス側要因の Core 領域 70 番、91 番のアミノ酸置換、また、最近話題のホスト側要因の IL28B の SNPs に関して、臨床においてどのように応用するべきか。井上先生はどうお考えですか。

井上：Core 領域のアミノ酸置換と IL28B SNPs は、治療に反応しない患者さんを見出すための重要な因子だと思います。しかし、一般の臨床の場で応用される上では、IL28B SNPs については簡便なハイブリダイゼーションや PCR キットの確立、Core アミノ酸置換については抗体による検出系を確立することが重要だと思います。

熊田：日浅先生はいかがですか。

日浅：治療効果を予測する上で、治療前に IL28B SNPs、HCV Core 変異、ISDR 変異について調べて、その結果を患者さんに告知することが望ましいと思います。ですから、これらの検査については、保険収載していただければ幸いです。

熊田：実際の診療では、これらの因子を活用されていますか。

日浅：当科では、たとえば IL28B minor allele、HCV Core non-double wild、HCV ISDR 変異なしであった場合に、治療が推奨できないとまでは患者さんには説明していません。IL28B SNPs、HCV Core アミノ酸変異以外にも、治療効果を規定する因子は様々なものが報告され、対象や検討手法によってもばらつきがあるので、この 2 つによる完全な治療効果予測は困難だと思います。ただし、たとえば高齢女性であるとか、糖尿病、高血圧合併症例で脳血管障害などのリスクがある場合は、治療効果を加味して治療法を選択する必要があります。その場合は、IL28B SNPs、HCV Core 変異の結果を参考にして、治療するかどうかを個別に話し合っ

Fig. 3 IL28B および Core aa70 と Peg-IFN + RBV 48W 治療効果

て決めるようにしています。あるいは、IL28B SNPs, HCV Core 変異の結果から効きにくいと判断される症例については、治療初期の response (ウイルスの低下の程度) をみて、治療を継続するかどうかを判断するようにしています。

今後の課題として、プロテアーゼインヒビターを用いた治療の導入も考慮しつつ、これらの治療予測因子については、前向きな検討が必要だと思います。あるいは、データマイニングなどの結果を用いた治療戦略のプロトコルの組み立てが望ましいかもしれません。

熊田：今村先生はいかがですか。

今村：IL28B SNPs と Core aa70 の変異を組み合わせることにより、明確に治療効果が異なることがわかりました。最も問題となるのは IL28B が minor allele かつ Core aa70 が変異型の場合で、このような症例では VR が得られるのは 13% のみであり、48 週の治療では SVR は 1 例も得られていません (Fig. 3)。こういった症例には、現時点での治療導入は得策とは思えませんので、やはり実際の臨床でも、治療前に Core 領域と ISDR のアミノ酸解析および IL28B の allele 検査は是非行うべきだと思います。

新しい抗ウイルス剤の治療効果と現状～サイクロスポリン製剤～

熊田：次に、新しい治療、最初に豊田先生がおっしゃったようにプロテアーゼインヒビターをはじめとした、いろいろな治療が始められていると思います。順番的にいうと、サイクロスポリンとプロテアーゼインヒビターがほぼ同時にスタートしたと思い

ますが、サイクロスポリンの現状について井上先生いかがですか。

井上：サイクロスポリンそのものを HCV の治療に使うことは、当院が世界最初で、その他シカゴのグループと三重大学以外に例を見ないものと思います。実際に私たちの最近報告した再治療例を対象とした投与法は、最初にサイクロスポリンと IFN β の多分割投与による導入療法あとの Peg-IFN + リバビリンを行い、導入療法と同様の強化治療を行うという治療法を採用しています (Fig. 4)。Peg-IFN + リバビリンの relapser であれば、大半の症例で SVR が得られます。サイクロスポリンの誘導体 (サイクロフィリンインヒビター) を併用した治療は、おそらく、プロテアーゼインヒビターを併用した治療と同等の効果があるのではないかと私は思っています。またサイクロフィリンインヒビターは長く投与できるという点が、利点ではないかと思っています。現在、サイクロスポリンの誘導体である DEBIO-025 という薬が欧州で臨床試験中ですが、フェーズ IIb が今年中に終わって結果が出るのではないかと思います。日本人に関しては、フェーズ I を今年のうちに始められればという状況です。Debiopharm 社は UK で行うようですが。

熊田：海外のフェーズ IIb までの成績はいかがですか。

井上：まだフェーズ IIb は完全に出ておりません。

熊田：フェーズ IIa はどうですか。

井上：IIa に関しては、用量の設定ということで、副作用のない用量の設定がメインであり、SVR をどのくらい上積みするかについては推定できるデータがありません。

熊田：まだ少し時間がかかるということですね。

新しい抗ウイルス剤の治療効果と現状～プロテアーゼインヒビター～

熊田：次にプロテアーゼインヒビターです。プロテアーゼインヒビターはすでに検証試験まで行っています。治験のデータなので話せる範囲でももちろん構いませんが、プロテアーゼインヒビターの印象について、豊田先生いかがですか。

豊田：抗ウイルス効果からみますと、本当にエボックメイキングだと思っておりまして、非常に強力です。telaprevir が一番先に進行していると思いますが、私どものところでも臨床試験に 17 例が参加し、

Fig. 4 Protocol of the treatment

	Age	Gend.	RNA	Core aa	ISDR	HOMA	IL28B	Effect
1.	63	F	6.3	W / W	4	1.75	TG / CT	SVR
2.	59	M	7.3	M / W	1	5.51	TG / CT	VBT
3.	51	M	6.8	M / W	0	1.34	TG / CT	SVR
4.	54	F	7.1	M / W	2	0.93	TG / CT	TVR
5.	59	F	7.0	W / M	0	3.10	TG / CT	TVR

Fig. 5 PEG/RBV null responder の背景因子と抗ウイルス効果

relapser は 8 例全例が SVR になっております。naïve は 4 例で、1 例は途中で貧血のために telaprevir が中止になっておりますが、その 1 例を除いた 3 例で SVR になっております。一番驚きましたのは、当院の non responder は 5 例参加したのですが、5 例とも null responder で、2 log drop しない人たちです。その人たちも、全例、投与中に一度はウイルスが陰性化して、2 例は SVR が得られております (Fig. 5)。その抗ウイルス効果は、非常に画期的なものだと思っております。

熊田：今村先生の施設はいかがですか。

今村：当院での成績も非常に良好で、naïve 例と再燃例では、全例で SVR が得られました。null responder に関しては、全例が 4 週でウイルスが陰性化しています。治験ですので、副作用等において減量や中止があり、null responder における最終的な SVR 率は 40% です。実際に使用するようになれば、もっと高い SVR 率が得られるかと思えます。

熊田：副作用に関して、当初、貧血が大きな問題になりました。実際に将来使えるようになったときに、効果は非常に良いとお二人の先生がおっしゃって

いますが、副作用に関して何か工夫が必要ですか。

今村：やはり一番の副作用は、貧血と skin rash だと思います。skin rash に関しては皮膚科と連携しながら行えば、何とか乗り越えられます。貧血に関しては、現在のところは特に工夫はないのですが、将来的には EPO (エリスロポエチン) などを併用していけば、乗り越えられるのではないかと思います。

熊田：まず皮膚の副作用ですが、豊田先生は経験されましたか。

豊田：ほとんど全例に skin rash が出ます。幸い、当院に関してはグレードがあまり高い例はなく、グレード 3 が 1 例ありますが、それは範囲の問題で程度ではないので、そのまま投与を継続できました。どうも地域差が少しあるようで、東北、北海道は skin rash が軽いといったことを製薬会社のほうから聞いております。当院では skin rash で中止という例はありません。

熊田：全国のデータがまだ全部出揃っていないのですが、10 月の学会で豊田先生に全体のまとめをしていただくことになっています。当院でも skin rash は実際にありまして、ステロイド剤を使うと非常に効果が高かったです。治験は 1 カ月という限定があったのですが、私自身はステロイド剤を早めに使えば皮膚の副作用に関して実際は乗り越えられる、あまり心配ないのではないかと考えております。全体の成績で、海外では skin rash がかなり問題になって、量の比較試験を再度行っています。

次に貧血の問題ですが、EPO は必要ですか。今村先生いかがですか。

今村：それは、保険は考えないということですか。

熊田：はい。学問的にはEPOがないと治療できない症例が何%くらいありますか。

今村：減量すれば治療はできると思いますが、adherenceをある程度保つという意味では、できない症例が10~20%あるように思われ、こういった症例には是非EPOを使用したいと考えています。

熊田：豊田先生はいかがですか。

豊田：熊田先生がおっしゃるように、リバビリンとプロテアーゼインヒビターの主な副作用が貧血で、重なるということが一番問題だと思います。当初から、telaprevirはある程度の血中濃度が必要であるといわれていますが、果たして日本人でそれだけの用量が必要かどうか、ということがあります。また、さきほどから問題となっている投与期間ですが、telaprevir 3剤併用期間は12週で、臨床試験では細かく決められていますが上市されればその辺りは主治医の判断によるので、12週間を乗り切るというのはそんなに難しいことではないのではないかと思います。ですから、リバビリンの量、あるいはtelaprevirの量を調節しなければならないということがありますが、それなりに有効血中濃度に達していると思いますので、乗り切ることは十分可能ではないかと思います。

熊田：日本人は工夫の民族ですから、実際にプロトコル通りにやる必要はないわけで、それが乗り切れるか。虎の門病院では、治験全体で3剤中止になった例が81例中5例です。そのうち貧血が3例ですから、それが全体のデータでどのようになるのかが楽しみです。今のところ、EPOを使わざるをえないのか、使わなくてもいいのかということとは、実際に使用された段階で工夫をしながら専門医が行っていくということになります。

豊田：ただ、熊田先生がプロトコルを作られるときにご苦労されたように、大事なことは勾配だと思います。どのくらいの勢いで、たとえば、1週間単位でヘモグロビンがどのくらい下がるかという傾きに注意して、その傾きが急な人については早めに減量をしなければならなくなります。

熊田：今のところリバビリンの場合は、ヘモグロビンが10 g/dLで減量ですが、プロテアーゼインヒビターはたしか12 g/dLで減量ということにしました。そうすると、12 g/dL以下の人をどうするかということが残ります。それに関しては豊田先生い

かがですか。

豊田：投与前のヘモグロビン値が低い人に関しては、今までのPeg-IFN+リバビリンのSOCにおいても能書通りにはいかないと思いますので、十分耐えられるかどうかということは主治医の判断になるでしょう。投与前の値、あるいはヘモグロビンの下がり方を見ながら、すべてにおいて中止あるいは減量する必要はないと、個人的には思っています。

熊田：日本においては、今後やはりEPOを入れるような治験が必要かどうかということが問題になってきます。アメリカでは、boceprevirのEPOを併用した48週投与の治験成績がでております。EPOを併用すると、プロテアーゼインヒビターの貧血も最後まで完結できるというデータがあります。日本人と外人における、特に高齢女性での貧血の問題は、まだ完全にクリアはできないだろうと思います。

新しい抗ウイルス剤の治療効果と現状～ME3738 (ソヤサボゲノール B 誘導体)～

熊田：次に、大豆からの抽出物誘導体の話について、日浅先生お願いいたします。

日浅：当院は、ME3738という新しい薬に抗ウイルス効果があるということ、*in vitro*のデータで見出しました。単独投与では臨床的にはそれほどウイルス量を抑えないのですが、*in vitro*におきまして、IFN α と併用することで相乗的な抗ウイルス効果が得られました。このME3738は、大豆の抽出物のソヤサボゲノール B より誘導された新規化合物ですが、細胞の中の内因性のIFN β を高めることでその抗ウイルス効果を得ることが*in vitro*のデータから出ております。現在、抗ウイルス効果の前期 II 相臨床試験が進められていますが、1回目の臨床試験として、過去のPeg-IFN+リバビリン併用治療において十分な抗ウイルス効果が得られなかった患者さん、具体的にはHCV RNAが投与後12週は陽性で24週までに陰性化した再燃(TR)された患者さんを対象とした臨床試験を行いました。その結果としては、以前のPeg-IFN+リバビリン併用治療において12週でHCV RNAが陰性化しなかった患者さんの約50%が、Peg-IFN+ME3738投与後12週までにHCV RNAが陰性化しました。この

Fig. 6 ME3738 + Peg-IFN 併用治療中の HCV RNA 陰性化率 (Full Analysis Set)

成績は第 46 回日本肝臓学会総会で発表されます (Fig. 6)。また、ME3738+Peg-IFN との併用治療では、リバビリン+Peg-IFN 併用治療に比べて投与初期の第 1 週、第 2 週での抗ウイルス効果が強いというデータが出ております。特記すべきこととして、過去の治療で TR であったこれらの症例において、ME3738+Peg-IFN 併用治療により 8 週で 100% が 2 log 以上の drop を達成しています。SVR については、12 週の臨床試験でしたので評価できていませんが、現在進められている第 II 相臨床試験で、SVR 達成率の評価ができると思います。

熊田：プロテアーゼインヒビターと同じく add on することによって、従来の IFN、あるいは IFN とリバビリンとの比較よりもウイルスの下がり方が良くなっている、ということまでは事実であると。

日浅：おもしろいところは、今回の臨床試験の場合は、IFN+リバビリンに add on するのではなく、リバビリンの代わりに IFN+ME3738 で行ったということにあります。それで、過去のリバビリン併用治療に比べて、2 log drop の比率が高く、より強い抗ウイルス効果のデータが得られていると思います。

熊田：副作用に関してはいかがでしょうか。

日浅：この ME3738 は副作用がほとんどないというのが大きな利点で、特にさきほど問題になった貧血はほとんどありません。IFN による貧血は出ますが、ME3738 単独による貧血はありません。それから、食欲不振の頻度とか、体重減少とか、QOL に関わるような副作用が少ないという傾向があります。

熊田：そうすると、日本の高齢者向けにはある程度効

果が得られれば、リバビリンもなしで、いわゆる IFN の副作用だけを考慮すれば、治療が可能であるということにターゲットを持っていける。期間に関してはどのような印象ですか。

日浅：実際には 12 週の臨床試験しか結果が出ていませんので、どのくらいの投与期間が良いというエビデンスはありません。しかし、副作用が少ないという利点から考えますと、72 週の長期投与、場合によっては 2 年投与など、期間を延長する治療デザインも可能と思います。

新しい抗ウイルス剤の治療効果と現状～ポリメラーゼインヒビター～

熊田：さらに最近、ポリメラーゼインヒビターが海外から登場し、日本でも治験がスタートしたばかりです。ポリメラーゼインヒビターに関しては、今村先生の施設でも治験を行っていますよね。印象はどうか。まだデータは出てないと思います。

今村：データは出ておりませんが、印象としてはかなり良いです。

熊田：Peg-IFN+リバビリン、ポリメラーゼインヒビターですから、Peg-IFN+リバビリンよりは明らかに良い、2 剤よりはポリメラーゼインヒビターのほうが良いということですね。Peg-IFN+リバビリン+ポリメラーゼインヒビターと、Peg-IFN+リバビリン+プロテアーゼインヒビターとの比較では、印象はいかがですか。

今村：そうですね、Peg-IFN+リバビリン+プロテアーゼインヒビターも、Peg-IFN+リバビリン+NS5A インヒビターも、ほとんど 4 週以内に HCV RNA は陰性化しますので、現時点でははっきりとした差はないです。

熊田：豊田先生はいかがですか。

豊田：抗ウイルス効果は同程度であると思っております。ただし、第二世代のプロテアーゼインヒビターは別になりますが、ポリメラーゼインヒビターのほうが telaprevir より忍容性が高いのではないかと考えております。実際に SVR がどのくらい得られるかということが問題ですが、熊田先生もおっしゃるようにこれからますます高齢化になるので、治療に対する忍容性というのは大きな課題となつてまいります。そういう意味では、ポリメラーゼイ

ンヒビターも非常に期待されるのではないかと思います。

熊田：まだスタートしたばかりで、SVR 率もわからないし、今後のスケジュールもまだ立っていないという現状ですが、印象は悪くないということですね。

日浅：ポリメラーゼインヒビターでは、貧血は出ますか。

豊田：出ません。

今村：プロテアーゼインヒビターよりは、かなり軽いと思います。

日浅：そういう意味で忍容性が高いというわけですね。

豊田：そうですね。

井上：キメラマウスに使用しても、忍容性が高いようです。熊田先生も使ったケースが何例かありますよね。

熊田：あと何かディスカッションすることはありますか。

日浅：さきほど熊田先生がおっしゃっていた治療の工夫という意味で、脾摘手術後あるいはPSE（部分的脾動脈塞栓術）後のIFN治療があります。当院の脾摘手術後あるいはPSE後のIFN・リバビリン治療の結果は、2型および1型低ウイルス量はSVR率が67%とけっこう良いのですが、1型高ウイルス量については11%でした。今後適応症例について考える必要があると思います。また、ベグイントロン・レベトールに効かなかった症例に対するベガス・コベガス治療もありますが、当院の結果ではアメリカで言われているような通りで、TRの人には効く人がいますが、null responderには治療効果が乏しいという印象です。

C型肝炎に対する新規抗ウイルス剤への期待

熊田：それでは続いて肝硬変に行きましょう。

日本の肝硬変は、海外と違ってすでに非常に多数の患者さんがおります。高齢化してくると、肝硬変に対する工夫が必要ですが、井上先生いかがですか。

井上：少量のIFN、Peg-IFNとリバビリンを2錠か3錠で大体治療をしています。

熊田：少量のPeg-IFN+リバビリンはいかがですか。

2型はみなさん良いですよ。1型はいかがですか。

井上：症例数は少ないですが1型は全体で30%近くい

くかどうかです。

熊田：肝硬変で30%がいきますか、少量で。

井上：naïveの人で30%近くいくなという感じですね。

熊田：豊田先生は何か工夫はありますか。

豊田：当院においても、どういう理由でPeg-IFN+リバビリンのSOCができないかということにもありますが、血小板が非常に少ないという理由でできない人については、PSEや脾摘手術をして投与をしております。しかし、1型高ウイルス量に関しては、あまり良い成績が出ていないというのが現状です。

熊田：あまりというのはどのくらいですか。

豊田：10数%です。

熊田：今村先生のところはいかがですか。

今村：1型高ウイルス量では15%です。

熊田：いずれにしても2社の肝硬変に対するPeg-IFN+リバビリンの治療が終わって、これから申請という段階です。IFN単独より良いということはまず間違いないので、将来使えるようになります。そこで、脾摘手術やPSEを加えて治療を行っていくことになります。肝硬変に対してプロテアーゼインヒビター、ポリメラーゼインヒビターなど、新しい薬剤は使えますか。豊田先生いかがですか。

豊田：一つはさきほど冒頭で申し上げたように、すでに始まっておりますが、内服薬だけでの効果がどのくらい出るのかということに非常に興味を持っています。慢性肝炎を対象としていますが、結局、肝硬変では忍容性がさらに強い因子になってくると思います。そうすると、経口薬で、もしかなりの率で、かなりの率といってもそんなに高い率は当然期待できませんが、例えば2割というようなSVR率が得られるようであれば、これは大変期待できるのではないかと思います。

熊田：今村先生はいかがですか。

今村：私たちは、こういった薬剤の効果を、動物モデルを用いて検討しています(Fig. 7)。プロテアーゼインヒビターやポリメラーゼインヒビター単独では、やはり耐性ウイルスが出現しますが、この2剤を組み合わせることによって著明なウイルスの排除も得られますので、肝硬変の人においてもSVR率が意外と高くでるのではないかと思います。組み合わせることによってですが、期待しております。

Fig. 7 HCV 感染ヒト肝細胞キメラマウスへのProtease/Polymerase 阻害剤併用投与

熊田：キメラマウスのデータと実際の臨床のデータは、ほぼ一致しますか。どのくらいの割合で人間になると下がるのか。

今村：ある程度の評価としては一致します。

熊田：人間のほうが、効果が悪いということはありますか。

今村：投与量が異なりますので一概に比較することはできません。ただし、IFN など免疫賦活作用を有する薬剤では、逆にマウスで効きにくくなるように思います。

井上：IFN に関しては、逆になりますよね。キメラマウスには全然効きませんよね。私が論文に出したのはヒトの 20 倍量くらい投与するのですが、1 log 下がる程度で、下がりが悪い感じがします。

今村：体重あたりの薬剤量を同じように考えると、キメラマウスのほうが悪いです。ただし、量を調節すると、大体ヒトと同じようになりますが、ヒトに対する量とマウスに対する量ではやはり代謝がかなり異なりますので、その辺りはディスカッションが必要です。

日浅：免疫はキメラマウスでは関与しないですよ。そこがやはり違うと思うのですが。

今村：ただレプリコンで効くけどマウスで効かないということがありますので、そこは一概には免疫だけとは言えません。

熊田：井上先生、ほかにサイクロスポリンの誘導体はいかがですか。

井上：サイクロスポリンの誘導体である DEBIO-025 では、1 日 400 mg といった抗ウイルス作用の無い投与量でも、トランスアミラーゼだけを正常化します。そういう意味では、ウルソ（ウルソデオキシコール酸の商品名）を使うよりも効果があります。ウイルスの排除にはなりません、とにかく発癌させないためにトランスアミラーゼを正常化する、という意味でも、使える部分があるかと思っています。

熊田：B 型肝炎の核酸アナログのような使い方ができるのではないかとのことですね。

本日は、どうもありがとうございました。