平成27年度日本内科学会生涯教育講演会

Aセッション

Direct acting antivirals (DAA) で変わるC型肝炎治療

坂本 直哉

Key words direct-acting antivirals, protease inhibitor, NS5A inhibitor, polymerase inhibitor, interferon-free protocol

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は国内に約130～150万人の感染者が存在し、患者の高齢化とともに肝細胞癌発症の高危険群となっている。これまでインターフェロン (interferon : IFN) 投与を基本とした抗ウイルス療法が主に行われてきたが、近年登場した一連のdirect acting antivirals (DAA) と、それらを併用したIFNフリー治療の登場により、治療成績が大きく向上し、治療対象症例も拡大された。今回、抗ウイルス療法の現況と今後の課題などについて解説する。

1. HCVの遺伝子構造と感染ライフサイクル

HCVはFlavivirus科に属する約9,600塩基のプラス鎖RNAウイルスである。HCVゲノムRNAは約3,000アミノ酸からなる単一のreading frameを持ち、構造タンパク (Core, E1, E2) および非構造蛋白 (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) が生成される。HCV細胞モデルとしては、HCVレプリコンシステムおよびHCV-JFH1 培養系¹⁾が報告されており、ウイルス感染増殖機構の解析をはじめとして、薬剤探索、薬剤耐性ウイルスの解析、中和抗体、ワクチン開発などに使用されている。HCV感染小動物モデルとしては、ヒト肝細胞を移植したAlbunin-uPA/SCIDマウス、TK-NOGマウスが使用さ

北海道大学大学院医学研究科・消化器内科学分野

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 1. New therapeutic strategies for hepatitis C by direct-acting antivirals (DAA).

Naoya Sakamoto : Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan.

図1 HCVゲノムの構造とDAA (Direct Acting Antivirals) (文献4より改変)

れている²⁾。

2. C型肝炎の治療効果, 副作用, 自然経過に関連する宿主遺伝子

C型肝炎患者を対象としたgenome wide association study (GWAS) により, 治療感受性, 副作用, 自然経過に関連した遺伝子多型が報告されている。田中らは, IL28B (IFN- λ 3) 遺伝子多型がIFN治療抵抗性と強く関連することを報告した³⁾。IL28B (rs8099917) のTG/GG (ヘテロ/マイナー型) の患者は, TT (メジャー型) に比べ, 強い有意差をもってPEG-IFN・RBV療法が無効となる。さらに, C型急性肝炎の慢性化の頻度もTG/GG型で有意に高いことが知られている。ribavirinによる溶血性貧血に関連するSNPとして, inosine triphosphatase (ITPA) が報告されている。75%を占めるメジャー (CC) 型に比べ, ヘテロ (CA), マイナー (AA) 型ではribavirinによる貧血が起こりにくい。

3. DAAを用いた抗ウイルス療法

DAAとは, ウイルス蛋白を直接標的とした抗ウイルス薬である。図1に示す通り, 主要なDAAのクラスは (NS3) プロテアーゼ阻害薬, NS5A阻害薬, および (NS5B) ポリメラーゼ阻害薬である⁴⁾。2015年9月現在, 国内で承認されてい

る薬剤は, プロテアーゼ阻害薬4種 (telaprevir, simeprevir, asunaprevir, vaniprevir), NS5A阻害薬2種 (daclatasvir, ledipasvir) およびポリメラーゼ阻害薬 (sofosbuvir) である。

DAAを使用した治療は2種類に分けられ, IFN, ribavirin併用療法にプロテアーゼ阻害薬を加えたIFN併用プロトコルと, IFNを使用せず複数のクラスのDAAを併用することで, 相互の耐性変異ウイルス (resistance associated variant : RAV) の出現を抑えつつウイルス排除を狙うIFNフリー・プロトコルがある (図2)⁵⁾。IFNフリー・プロトコルの優れる点は, 従来IFN治療不耐容または不応であった症例に大幅に治療対象が拡大することである (表)。すなわち, 高齢者, 代償性肝硬変, 肝移植例, 自己免疫疾患合併例などの多くに治療対象が広がる。

4. プロテアーゼ阻害薬併用PEG-IFN, ribavirin療法

HCVプロテアーゼ阻害薬は, HCV-NS3ドメインN端1/3のセリン・プロテアーゼの立体構造をもとに設計・開発された。Telaprevir/PEG-IFN/ribavirin 3剤併用治療の著効率 (sustained virological response : SVR) は初回投与例で73%, 前治療再燃例88%, 前治療無効例で34%であった (図3)。3剤併用療法の治療効果には, IL28B多型, 前治療効果などIFNに対する感受性を規定

1991～2011 インターフェロン+リバビリン治療

2011～2014 DAA 併用インターフェロン治療 プロテアーゼ阻害薬

2014～ インターフェロン・フリー治療

NS5A 阻害薬 ポリメラーゼ阻害薬

図2 C型肝炎治療プロトコルの変遷

表 IFN併用, IFNフリー療法の比較

	PEG-IFN 併用±DAA	IFN フリー
対象ゲノタイプ	1, 2 型	1, 2 型
治療期間	24～72 週	12～24 週
奏効率 G-1b型	90%	85～100%
G-2型	85～88%	96%
治療応答性の個体差	あり (IL28B)	報告なし
忍容性	中-低	高
副作用	インターフェロンによる種々の副反応	少ない
代償性肝硬変に対する効果	低	慢性肝炎と同等
薬剤耐性ウイルスの影響	なし	あり
治療コスト	160～230 万円	270～670 万円

する因子が関連している。

Simeprevir, Vaniprevirは第2世代プロテアーゼ阻害薬であり、副作用が大幅に軽減されている。Simeprevir/PEG-IFN/ribavirin 3剤併用治療のSVR率は初回投与例で88.6%, 前治療再燃例89.8%, 前治療無効例で50.9%であった⁶⁾。治療非著効例の多くはプロテアーゼ阻害薬に対す

るRAVが出現する。

5. daclatasvir, asunaprevir併用療法

NS5A蛋白は小胞体膜上に二量体として局在する。酵素活性はなく、ウイルスゲノムRNAとの結合能がある。NS5A阻害薬であるdaclatasvir

図3 シメプレビルまたはテラプレビル併用PEG-IFN/RBV治療成績^{5,6)}

図4 ソホスブビル+レジパスビル12週療法のゲノタイプ1型に対する国内第3相試験：背景因子別著効率⁹⁾

はNS5AのN末端側ドメイン1を標的とした薬剤である。

2014年7月より、最初のIFNフリー・プロトコルであるdaclatasvir+asunaprevir併用24週療法がC型慢性肝炎、代償性肝硬変を対象に国内承認となっている。本プロトコルの開発治験で

のSVR率は初回治療例が89%、再治療例が96%であった⁷⁾。種々のIFN難治要因（年齢、男女、ウイルス量、肝硬変、IL28B）は治療効果に影響を与えなかったが、治療前RAV（NS5A-L31、-Y93）陽性例ではSVR率が48%（11/23）と、陰性例98%（104/106）に比べ、低下すること

が報告されている。日本肝臓学会ガイドラインでは、本プロトコル開始前に極力NS5A-Y93, -L31変異を測定し、変異がないことを確認することを推奨している⁵⁾。

6. ポリメラーゼ阻害薬

核酸型ポリメラーゼ阻害薬であるsofosbuvirは、ウイルスRNA合成の基質としてNS5Bポリメラーゼに取り込まれ、chain terminationを起こすことにより、ウイルスゲノム増殖を阻害する。Sofosbuvirは薬剤耐性変異を生じにくく、複数のHCVゲノタイプに対して効果を示す。2015年3月にgenotype 2型慢性肝炎、代償性肝硬変に対するsofosbuvir+ribavirin併用12週療法が保険収載され、96.7%のSVR率を達成した⁸⁾。8月には、genotype 1型に対してsofosbuvirとNS5A阻害薬であるledipasvirの複合錠の12週投与プロトコルが承認され、100% (171/171) のSVR率を達成している (図4)⁹⁾。

7. 抗ウイルス治療後follow upの重要性

ウイルス排除が達成されると、肝発癌率は有意に低下する一方で、SVR後肝発癌症例が問題となっている。SVR後の肝発癌に関しては我が国からの報告が多く、平均観察期間3.3~8.0年における発癌率は0.9~4.2%と報告され、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが危険因子として挙げられている¹⁰⁾。SVR後における肝発癌のスクリーニング期間について一定の見解はないが、ハイリスク例においては、SVR後、長期にわたり、肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

以上のごとく、現在、多くのDAAが次々と上市されており、それに伴い、C型肝炎の標準治療治療は急速に変わっている。今後の動向を把握しつつ、肝炎治療の認識を一新する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：坂本直哉；講演料 (ブリストル・マイヤーズ、ヤンセンファーマ)、研究費・助成金 (ギリアド・サイエンシズ、TRSS)、寄附金 (中外製薬)

文献

- 1) Wakita T, et al : Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 11 : 791-796, 2005.
- 2) Mercer DF, et al : Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. Nat Med 7 : 927-933, 2001.
- 3) Tanaka Y, et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 41 : 1105-1109, 2009.
- 4) Sakamoto N, Watanabe M : New therapeutic approaches to hepatitis C virus. J Gastroenterol 44 : 643-649, 2009.
- 5) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン (第4版)。2015。
- 6) Izumi N, et al : Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan : the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. J Gastroenterol 49 : 941-953, 2014.
- 7) Kumada H, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 59 : 2083-2091, 2014.
- 8) Omata M, et al : Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection : an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat 21 : 762-768, 2014.
- 9) Mizokami M, et al : Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 15 : 645-653, 2015.
- 10) Asahina Y, et al : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 52 : 518-527, 2010.