C型肝炎治療の最前線

竹原 徹郎

Key words C型肝炎, DAA, 耐性ウイルス, NS5A

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は感染すると、急性期に20～30%の症例で自然にウイルスが排除されるが、持続感染が成立すると、その後のウイルスの排除は極めて稀である。HCVの持続感染により慢性肝炎を発症し、20～30年の歳月をかけて肝硬変・肝癌へと進展する。C型肝炎からの終末期肝硬変や肝癌の発症を抑制するには、抗ウイルス治療によるウイルスの排除が必要である。C型肝炎の治療は、1990年代にインターフェロンが導入され、2000年代に入るとペグインターフェロン・リバビリン併用治療が確立した。併用治療のウイルス排除率 (sustained virologic response : SVR) は、1型症例に対して48～72週間の投与で約50%、2型症例に対して24週間の投与で約80%であった。2010年代に入ると、HCVに対する選択的な抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) が次々と開発され、1型、2型のいずれに

対しても、複数の経口薬を12週間投与することにより、95%超のSVRが達成できる時代になった。DAA治療によって誘発された耐性ウイルス (resistance-associated substitutions : RAS) に対する治療戦略、ウイルス排除後の肝癌あるいは肝疾患に対する対策、非代償性肝硬変患者に対する抗ウイルス治療の開発等が今後の大きな課題である。

1. C型肝炎治療の変遷

C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、HCVの発見 (1989年) の後、極めて早期にインターフェロン治療が導入された (1992年)。24週 (6カ月間) のインターフェロンの単独投与は当時のC型肝炎患者の概ね3分の1で有効であり、その後、HCVにはいくつかのウイルス型 (HCV-genotype) があり (現在までに1型から7型までの7つの異なる遺伝子型の存在が知られている)、2型HCV感染者に対しては約半数で有効であっ

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 7. Frontier of hepatitis C treatment.

Tetsuo Takehara : Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、平成29年4月14日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 C型肝炎ウイルスのゲノム構造とDAAの治療標的

黄色で示したSVRは各種報告からの概略の値である。

IFN：インターフェロン，Peg-IFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，
TVR：テラプレビル，SMV：シメプレビル，VAN：パニプレビル，
ASV：アスナプレビル，DCV：ダクラタスビル，LDV：レジパスビル，
SOF：ソホスブビル，OBV：オムビタスビル，PTV：パリタプレビル，
r：リトナビル，EBR：エルバスビル，GZR：グラゾプレビル，BCV：ベクラブビル

たが，1型HCV感染者，特にウイルス量の多い患者では10%程度の有効率であった。その後，インターフェロンを長期にわたって投与すると治療効果が上昇すること，単独ではほとんど抗HCV効果がないリバビリンがインターフェロンの治療効果を倍増させること，インターフェロンをペグ化することにより，血中濃度が安定化し抗ウイルス効果が上がることが知られるようになり，ペグインターフェロン・リバビリン治療がインターフェロンの標準治療として確立した（2004年/2005年）。2型に対しては24週間の投与で約80%，1型に対しては48～72週の投与で約50%のSVRが得られるようになった¹⁾（図1）。

2. 非選択抗ウイルス薬から選択的抗ウイルス薬へ

インターフェロンは抗ウイルス活性を有するサイトカインであり，リバビリンは広く一般のウイルス感染症の治療を目的に合成された核酸アナログ製剤のプロトタイプである。いずれもHCVの発見以前から存在する抗ウイルス薬であり，C型肝炎に特異的な治療薬ではない。1989年のHCVの発見はウイルスゲノムの発見であり，診断や感染予防，疾患の理解に大きなインパクトを与えたが，創薬研究には直結しなかった。特異的な治療薬を開発するためには，HCVの細胞での増殖評価系の確立が必要であり，薬効を評価できる培養細胞系の樹立にその後10年の歳月を要した（1999年）。2000年代に入ると，薬効を評価できるレプリコン細胞を用い

図2 C型肝炎に対する抗ウイルス治療の変遷

点線はインターフェロンを含む3剤治療（ゲノタイプ1），赤線はゲノタイプ1に対するインターフェロンフリー治療，青線はゲノタイプ2に対するインターフェロンフリー治療である

て、多くの化合物のスクリーニングが行われるようになり、化合物の構造改変や毒性試験を経て、有望な薬剤の臨床試験が行われるようになった。

3. HCVのライフサイクルとDAAの治療標的

C型肝炎の創薬標的となったのは、HCVのNS3/4Aプロテアーゼ、NS5A、NS5Bポリメラーゼである（図2）。いずれも、HCVが細胞内で増殖するために必須の蛋白である。HCVは9,600塩基からなる1本鎖のプラス鎖RNA (ribonucleic acid) ウイルスであり、ゲノムRNAから1本の大きなポリプロテインが翻訳される。約3,000のアミノ酸からなる大きな蛋白が、宿主（細胞側）のプロテアーゼとHCVのNS3/4A領域がコードするプロテアーゼで切断され、約10個の蛋白に分解される。N端側からはウイルスの構造蛋白

が、C'端側からはウイルスの増殖に必要な非構造蛋白が産生される。NS5Bがコードするポリメラーゼはプラス鎖のRNAがマイナス鎖を鋳型にして増幅するために必要である。NS5A阻害薬（当初、レプリコンで極めて強力な抗ウイルス活性を持つことでヒットした化合物が、後にNS5Aに変異が入ると効果が低下することが判明し、NS5A阻害薬と名付けられた）がなぜ抗HCV活性を有するのかは、この化合物がスクリーニングされてきた当初はよく理解されていなかったが、最近では以下のように理解されている。HCVは細胞内で増殖する際に、約10個のウイルス蛋白が宿主細胞の小胞体膜上に決まったトポロジーで配列し、これが湾入することでmembranous webと呼ばれる膜構造を作る。HCVはこのような膜構造の中でゲノムRNAを複製するが、この際にNS5A複製複合体と呼ばれるNS5Aの二量体形成が必要であり、NS5A阻害薬

図3 C型肝炎ウイルスの生活環と治療標的

はこの過程を強力に抑制すると考えられている。抗ウイルス薬の開発により、逆にHCVのライフサイクルがよりよく理解されるようになったと言える（図3）。

HCVに対して、直接的な抗ウイルス活性を示す薬剤群を「DAA」と呼んでいるが、初めて臨床に登場したDAAが2011年に承認されたテラプレビルである（海外ではボセプレビルも同時に承認された）。その後、この5年間で、現在ではプロテアーゼ阻害薬6剤、NS5A阻害薬4剤、ポリメラーゼ阻害薬2剤が認可された（図2）。DAAを臨床で使用する際に重要なことは、DAAは1剤ではウイルスを排除できないということである。HCVのライフサイクルとDAAの作用点を考えると、それぞれのクラスのDAAはHCVのライフサイクルの必須の箇所をブロックしているので、極めて有効であるように考えられる。しかし、初期に行われたDAAのC型肝炎患者に対する単剤反復投与試験では、各薬剤は投与数日でHCV RNAを4 log以上低下させ、強い抗ウイルス活性を示すが、その後、2週間程度で無効になり、ウイルスが再増殖する。再増殖した際のウイルスを解析すると、標的とした蛋白をコードするRNAに変異が入っており、RASが出現している。HCVは同一の患者のなかでも quasispe-

ciesがあり、また変異を起こしやすいRNAウイルスである²⁾。RASの出現を避け、SVRを達成するためには、クラスの異なる薬剤を複数組み合わせる必要がある。

4. インターフェロンを基軸としたDAA治療

初期に開発されたDAAはこの組み合わせのために、非選択的な抗ウイルス薬であるインターフェロンやリバビリンが選択された（図2）。プロトタイプであるテラプレビルはペグインターフェロンとリバビリンを併用する24週間の3剤治療として開発され、その後のシメプレビル、パニプレビルも同様の戦略で開発された。テラプレビルの出現は、C型肝炎の抗ウイルス治療の歴史のなかでは画期的であり、それまで1型症例に対して48週ないし72週かけてようやく50%程度であったペグインターフェロンとリバビリンの治療効果を、最初の12週間テラプレビルを追加することで、24週間に短縮し、治療効果を80%程度に上昇させた（図1）。「1型高ウイルス量」症例のことを、長く「難治性肝炎」と呼んでいたが、テラプレビルの出現により、2型症例のペグインターフェロン・リバビリン治療と同じ治療期間で同等の治療効果が得られ

図4 自然界に存在する耐性ウイルスと治療により誘発される耐性ウイルス

るようになり、この時点でこのような呼称も過去のものになった。テラプレビルは貧血の増強や腎毒性、それから特有の皮膚症状を誘発しやすい等の問題があり、使用にあたっては特段の注意が必要であったが、その後に開発されたシメプレビルやパニプレビルはこのような副作用が軽減された。シメプレビル、そしてパニプレビルの登場により、インターフェロン治療は最終型となり、24週間の治療期間（DAAの投与は最初の12週間）で85%程度のウイルス排除が可能となった³⁾。しかし、このような治療はインターフェロンの治療効果に依存しているため、インターフェロンの効きにくい症例-IL28Bがマイナータイプあるいはペグインターフェロン・リバビリン治療歴があっても無効の症例-には効果が低くなるという弱点がある。逆に言うと、IL28Bがメジャータイプの症例、あるいはインターフェロン治療歴があっても再燃の症例を選択して治療すると95%程度のSVRが得られる。

5. インターフェロンを使用しないDAAコンビネーション治療

2014年に1型症例を対象にして、24週間のダクラタスビルとアスナプレビルの併用治療が登場した⁴⁾。アスナプレビルはプロテアーゼ阻害薬、ダクラタスビルはNS5A阻害薬であり、異なるクラスのDAAを組み合わせることにより、インターフェロンを使用することなくC型肝炎を治療することができるようになった。海外では2013年にソホスブビルとリバビリンの併用治療が認可されており、それまでに3剤治療として認可されていたシメプレビルと併用する等して市販後にインターフェロンフリーのレジメン（シメプレビル＋ソホスブビル）がオフラベルで患者に投与されていたが、アスナプレビル・ダクラタスビル治療はインターフェロンフリー且つリバビリンフリーで正式に認可されたものとしては国際的にも初めてのレジメンである。インターフェロンフリー（IFN free）治療の出現は、C型肝炎治療の適応を劇的に拡大した。

そもそもインターフェロン治療の時代はインターフェロンが投与できる患者しか治療できなかった。インターフェロンを使わないことにより、それまでインターフェロンを投与できなかった患者—高齢者やうつ病，糖尿病，リウマチの患者—にも治療適応が拡大した。また，DAAを含む3剤治療は肝硬変患者には適応がなかったが，代償期の肝硬変患者に対して治療適応が拡大した。同時に，DAA治療がもつRASという避けられない問題がより顕在化してきた（図4）。ダクラタスビル・アスナプレビル治療はダクラタスビルに耐性を示すNS5A変異（L31あるいはY93変異）を治療前から有する症例（C型肝炎患者の約20%）では治療効果が低下することから，治療前にNS5A変異を測定することが推奨された。また，24週間の治療で治療効果が約85%で，約15%で非著効に終わるが，この際に高率にNS5A変異が出現する。このように，治療により誘発されたウイルスに対して，今後どのように対処していくのかという新たな問題が浮上することになった。

6. より短い治療期間で より高いSVRを目指して

2015年に入ると，1型，2型のそれぞれに対しても12週間の治療期間で95%を超える治療法が出現した。2型C型肝炎に対して，初めてのポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルがリバビリンと併用するというレジメンで承認された⁵⁾。続いて，1型に対してソホスブビル/レジパスビル治療⁶⁾，パリタプレビル/オムビタスビル治療が承認された。現在は，これらの“第2世代”のインターフェロンフリー治療が第一選択の治療法となっている。さらに，2016年に1型HCVに対してグラゾプレビルとエルバスビルの12週治療，2型HCVに対してパリタプレビル/オムビタスビルとリバビリンの16週治療，1型に対してアスナプレビル/ダクラタスビル/ベク

ラプビルの12週投与が承認された。

7. C型肝炎治療の課題

このように格段に進歩したC型肝炎治療であるが，いくつかの課題が山積している。1つ目は前述したRASの問題である。1型HCVに対する最近の治療—いずれもNS5A阻害薬が含まれている—では，ベースラインのNS5A変異に対して治療効果が上がってきており，自然界に存在するNS5A変異に対する治療に関しては一定の解決が与えられつつある。しかし，DAA治療非奏効により誘発されたRASに対する治療法は確立していない（図4）。例えば，シメプレビル治療歴のある患者に対するアスナプレビル・ダクラタスビル治療の治療成績は不良であり，このような再治療によりシメプレビルで誘発されたNS3領域のRASに加えて，NS5A領域のRASが新たに加わることが知られている。また，アスナプレビル・ダクラタスビル治療歴のある患者に対するソホスブビル/レジパスビル治療の治療成績も不良である⁷⁾。DAA治療歴のある患者に対する有効な治療法の開発が必要である。2つ目の重要なことは，DAA治療によりその適応が劇的に拡大したことに伴う問題である。C型肝炎治療の進歩は，以前は治療適応のなかった多くの患者（高齢者や線維化進展例）に対する治療を可能にし，SVRを達成できるようにした。しかし，このような症例は発がんリスクが高いことから，SVR後の発がんが従来より高くなることが想定されている。ペグインターフェロン・リバビリン治療時代のSVR後の発がんは5年累積で概ね3%程度であるが，今後はこれが上昇することを念頭に置く必要がある⁸⁾。3つ目の課題は，現在のC型肝炎の抗ウイルス治療では適応外の患者層が存在するという点である。そのなかでも，喫緊の課題はChild-Pugh B/Cの非代償期の肝硬変患者であり，このような患者に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。

おわりに

C型肝炎に対しては12週間の治療で95%のウイルス排除が得られる時代となった。今後の課題として、RASに対する対策、SVR後の肝疾患の可塑性、非代償期肝硬変に対する対策などが重要である。また、医療費の高騰は多くの分野で

共通の課題であるが、医療経済的に負担の少ない治療法が出てくることも望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：竹原徹郎；講演料（アッヴィ、MSD、吉利アド・サイエンシズ、ブリストル・マイヤーズスクイブ）、寄附金（アッヴィ、MSD、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、東レ、ブリストル・マイヤーズスクイブ、ヤンセンファーマ）

文献

- 1) Hayashi N, Takehara T : Antiviral therapy for chronic hepatitis C : past, present, and future. J Gastroenterol 41 : 17-27, 2006.
- 2) Kai Y, et al : Baseline quasispecies selection and novel mutations contribute to emerging resistance-associated substitutions in hepatitis C virus after direct-acting antiviral treatment. Sci Rep 7 : 41660, 2017
- 3) Takehara T : Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. Expert Rev Anti Infect Ther 12 : 909-917, 2014.
- 4) Kumada H, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 59 : 2083-2091, 2014.
- 5) 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.
- 6) 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, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 15 : 645-653, 2015.
- 7) Kai Y, et al : Emergence of hepatitis C virus NS5A L31V plus Y93H variant upon treatment failure of daclatasvir and asunaprevir is relatively resistant to ledipasvir and NS5B polymerase nucleotide inhibitor GS-558093 in human hepatocyte chimeric mice. J Gastroenterol 50 : 1145-1151, 2015.
- 8) Oze T, et al : Post-treatment levels of α -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 12 : 1186-1195, 2014.