

Ⅲ. 研究成果の刊行

C最新・ 型肝炎経口薬 治療マニュアル



監修 (五十音順)

伊藤義人 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

中島 淳 横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学 主任教授

編集 (五十音順)

今村道雄 広島大学病院消化器・代謝内科 講師

是永匡紹 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院消化器・肝臓内科
第一肝疾患室医長

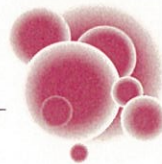
角田圭雄 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

建石良介 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 特任講師

Oral direct-acting antiviral



診断と治療社



序 説

C型肝炎治療の変遷と現状

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター 坂本 穰

C型肝炎の治療の歴史は、1986年にHoofnagleらが非A非B型肝炎の治療にインターフェロン(IFN)を用いたことに始まる¹⁾。1988年にChooらによって非A非B型肝炎の原因としてC型肝炎ウイルス(HCV)が発見されるが²⁾、ウイルス性疾患であることが明らかになる以前から治療に先鞭がつけられたことは驚くに値する。一方、HCVもウイルス粒子の発見に先駆けて、遺伝子断片である相補的DNA(complementary DNA；cDNA)が発見されたことなども歴史の変遷を物語っている。

本項では、C型肝炎治療の変遷をたどりつつ、その現状について概説する(図1)。

IFN治療の開発

インターフェロン(IFN)はHCVを標的にした薬剤ではないが、結果としてC型肝炎に有効であることから、わが国では1992年にC型肝炎治療薬として承認された。しかし、IFNはサイトカインであり、その作用機序(図2)から持続的ウイルス学的著効(SVR)(すなわち、ウイルス排除成功率)は不十分で、また重篤な有害事象を含む副作用が多くみられた。そのような事情から適応症例は限られ、恩恵を受けた患者は限定的であった。また、IFNに対する感受性はHCVゲノタイプ(表1)によって異なり、2a型や2b型では有効性が高いが、わが国の約70%を占める1b型では有効性が極めて低かった。すなわち、従来型のIFNを24週にわたって週3回投与しても、1b型・高ウイルス量の最難治例では5%の症例でしかSVRを得られなかった。

2003年にはIFNの血中半減期を高めたポリエチレングリコールを付加したペグインターフェロン(Peg-IFN)(ペグイントロン[®]、ペガシス[®])が

開発され、投与期間も48週に延長され、1b型・高ウイルス量例のSVR率は20%に向上した。2004年にはPeg-IFNとリバビリン(RBV)(レベトール[®]カプセル、コペガス[®]錠)の48週併用投与が承認され、最難治例のSVR率は50%まで向上した。

しかしながら、IFNを基本とする治療は、ウイルス因子や宿主因子によって感受性が異なることが大きな問題であった。そこでIFN治療の効果を高めるために、特に1b型においてinterferon sensitivity determining region(ISDR)³⁾、interferon/ribavirin resistance determining region(IRDR)やコア領域のアミノ酸置換、宿主の19番染色体上に位置するIL28Bの一塩基多型(single nucleotide polymorphism；SNP)といった治療効果予測因子が報告されたが、これらは治療期間や薬剤投与などの治療因子とは異なり、介入による変更が不可能であるため、個々の症例で治療効果を著しく高めるには至らなかった。

DAA治療の開発

その後、HCVの構造解析によって機能分子が明らかとなり、HCVの増殖に関与するHCVゲノムの非構造(nonstructural；NS)領域にコードされるNS3/4Aプロテアーゼが最初の抗HCV薬の標的蛋白となった。このようにHCVに直接作用する薬剤を「直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent；DAA)」と呼ぶ(図2)。

1) DAAを併用したIFN治療

わが国で最初に上市されたDAAは、2011年に導入された第1世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害

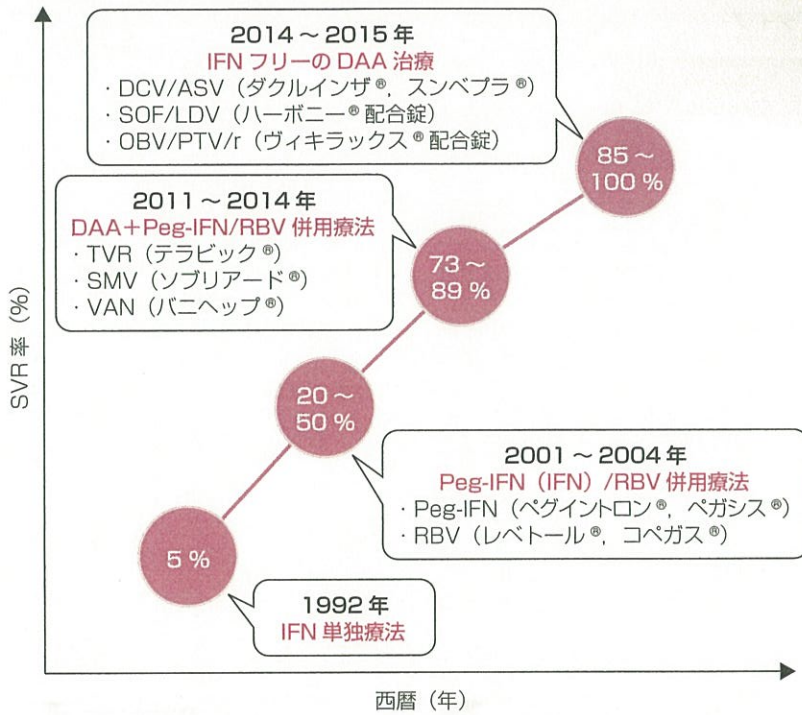


図1 わが国におけるゲノタイプ1型に対する治療の変遷とSVR率の推移
 IFN：インターフェロン， Peg-IFN：ペグインターフェロン， RBV：リバビリン， DAA：直接作用型抗ウイルス薬， TVR：テラプレビル， SMV：シメプレビル， VAN：パニプレビル， DCV：ダクラタスビル， ASV：アснаプレビル， SOF：ソホスビル， LDV：レジバスビル， OBV：オムピタスビル， PTV：パリタプレビル， r：リトナビル。

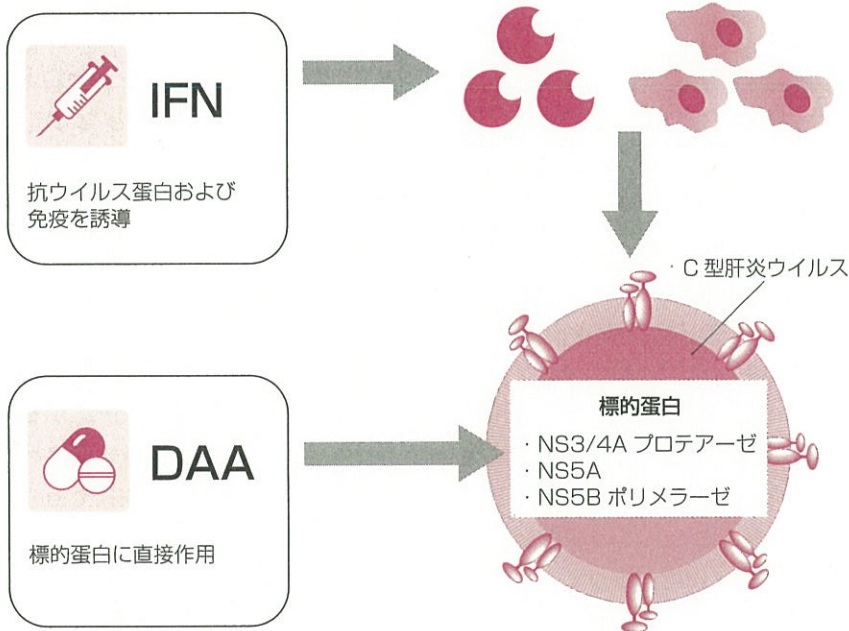


図2 IFNとDAAの作用機序の違い

表1 HCVのサブタイプ

セログループ (血清型)	ゲノタイプ (遺伝子型)	日本人の頻度
1群	1a型	1%未満
	1b型	70%
2群	2a型	20%
	2b型	10%

ゲノタイプ測定は保険適用がないため、通常はセログループを測定する。

薬であるテラプレビル(TVR) (テラビック[®])であり、Peg-IFN/RBV 24週投与の最初の12週の併用が認められた。これによりSVR率は73%と飛躍的に向上した⁴⁾。一方、腎機能障害や皮疹といったTVR特有の副作用に加えて、RBVとの併用による貧血も高度になることが多く、肝臓専門医による慎重な治療が求められた。その後、副作用を軽減した第2世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル(SMV) (ソブリアード[®] カプセル)やバニプレビル(VAN) (バニヘップ[®] カプセル)が上市された。これら第2世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬は第1世代とは分子構造が異なるほか、薬剤耐性プロファイルも異なっている。しかし、これらの治療はいずれもIFNを基本とする治療であり、合併症や副作用からIFNやRBVを用いることのできない症例は適応外であった。

2) IFNフリーのDAA治療

a ダクラタスビル(DCV)/アスナプレビル(ASV)併用療法

わが国では、IFNを用いない、DAAのみによる、いわゆる「IFNフリー治療」は、NS5A阻害薬のDCV(ダクルインザ[®]錠)とNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬のASV(スンペプラ[®]カプセル)の併用による24週投与で始まった。NS5A蛋白はHCVの増殖に重要であるため、これを阻害することでHCVの増殖が停止する。また、この蛋白は酵素ではないので他剤との相互作用が少なく、かつ安全性も高いことから多数の薬剤が開発されている。特にDCV/ASV併用療法は、わが国の臨床試

験で1b型に対して85%と高いSVR率を示した。

一方、DAAはHCVに直接作用するため、HCVゲノムの構造変化による薬剤耐性が存在する。特にNS5A阻害薬に対する耐性変異はDAA未治療例にも10%ほど存在し、そのうちNS5A領域のY93H変異はNS5A阻害薬に高度耐性を示す。そのため、薬剤耐性の出現によって治療に失敗すると、併用するNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬に対する耐性変異をも誘導し、多剤高度耐性変異をもつHCVを出現させる可能性がある。そのため、わが国ではDCV/ASV併用療法の施行前に耐性変異の有無を確認することが推奨されている。

b オムタスビル(OBV)/パリタプレビル(PTV)/リトナビル(r)併用療法

今後、NS5A阻害薬とNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬を組み合わせた薬剤として、NS5A阻害薬のOBV、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬のPTVの両剤に血中濃度を高めるためのrを加えた合剤(ヴェキラックス[®]配合錠)が発売された。

c ソホスブビル(SOF)/RBV併用療法

NS5B領域にコードされるNS5Bポリメラーゼを標的とする阻害薬は核酸型と非核酸型が研究されてきたが、核酸型で唯一SOF(ソバルディ[®]錠)のみが開発に成功した。この薬剤は核酸類似物質でRNA鎖に取り込まれてしまうため、RNA鎖の伸長を停止する。そのため、B型肝炎治療薬と同じく「核酸類似物質(アナログ)」である。わが国ではRBVとの併用でゲノタイプ2型の治療薬として2015年3月に承認されており、12週投与で96%のSVR率を示した。

d SOF/レジバスビル(LDV)併用療法

SOFとNS5A阻害薬であるLDVの合剤(ハーボニー[®]配合錠)は、ゲノタイプ1型に適応がある。代償性肝硬変を含めたわが国の臨床試験では100%のSVR率を示した⁵⁾。すなわち、自然に存在するNS5A阻害薬の耐性変異の有無にかかわらず有効であることを意味しており、治療前の耐性変異を測定することなく施行できる。

今後、現在適応のない非代償性肝硬変に対する適応拡大が待たれるほか、全国で4万人以上が施行されたとされるDCV/ASV併用療法の不成功例

にみられる薬剤耐性変異症例に対する有効性の検討が急がれている。

文献

- 1) Hoofnagle JH, *et al*: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1575-1578.
- 2) Choo Q-L, *et al*: Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B varal hepatitis genome. *Science* 1989; **244**: 359-362.
- 3) Enomoto N, *et al*: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; **334**: 77-81.
- 4) MuHutchison JG, *et al*: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype infection. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1839-1850.
- 5) Mizokami M, *et al*: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**: 645-653.