

HCV 薬剤耐性と DAAs の治療法の選択

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長）

研究要旨

わが国において使用可能な 4 種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめた。治療期間が 12 週間か 24 週間か、HCV1 型か 2 型か、HCV1 型でも 1a にも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、薬剤耐性である Y93 変異と L31 変異の有無と SVR 率、Ca 拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

A. 研究目的

DAA とは Direct Acting Antivirals の略称である。C 型肝炎ウイルスは肝細胞のなかで増殖するためには HCV 自身が作る以下の 3 種類の蛋白質が必要である。①NS3: HCV の蛋白質を適切に切断するプロテアーゼ、②NS5A: HCV 複製過程の複合体形成で主役を演じる、③NS5B: HCV の RNA 複製を司るポリメラーゼ。DAA はこれらの 3 種類の HCV 蛋白質のいずれかの活性をピンポイントに阻害することで増殖を止める HCV に対して特異的な新規治療薬である。DAA はそのターゲットにより①NS3 阻害剤（アスナプレビル、パリタプレビル）、②NS5A 阻害剤（ダクラタスビル、レジパスビル、オムニタスビル）③NS5B 阻害剤（ソホスブビル）の 3 クラスに分類され、それぞれ HCV が増殖するうえで重要なステップを特異的に抑えることで効果を発揮する。これらの DAA の抗ウイルス効果はいずれも極めて強いが、最大の問題点は薬剤耐性であり、DAA を単

剤で使用するとわずか数日で HCV は遺伝子の変異を来し DAA が効かない耐性ウイルスに変化する。その為、DAA は単剤で用いることはなく、Peg-IFN・RBV と同時に使う 3 剤併用療法か、あるいは DAA 同士を組み合わせる必要がある。本報告書では HCV 薬剤耐性について論文的考察をおこなうとともに、DAAs の治療法の選択に関する考察をおこなった。

B. 研究方法

HCV 薬剤耐性について論文的考察をおこなうとともに、DAAs の治療法の選択に関する考察をおこなった。

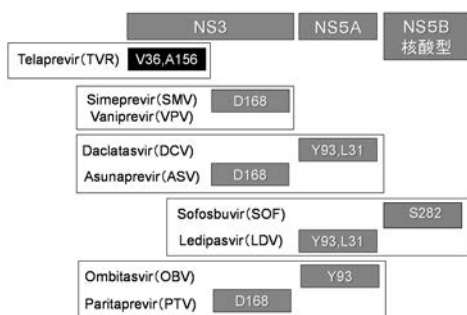
C. 結果と考察

C-1. HCV 薬剤耐性変異の問題

DAA の治療効果を大きく減弱させる遺伝子多型（薬剤耐性変異）として、プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルとパリタプレビルでは NS3-4A 領域 168 番目のアミノ酸

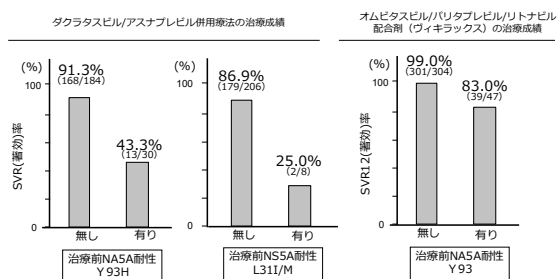
変異 (D168A/E/V) ¹⁾、NS5A阻害剤であるダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビルではNS5A領域31番目および91番目のアミノ酸変異 (L31M/VとY93H) が²⁾、ソホスブビルではNS5Bの282番目のアミノ酸変異 (S282T) が知られている (図1) ³⁾。

図1. DAAs治療で問題となる主な耐性ウイルス変異部位 (八橋作図)



ダクラタスビル/アスナプレビルの国内第3相試験によるとダイレクトシーケンス法によるHCV薬剤耐性変異の検討では、Y93H変異は14.0% (30/214)、L31M/V変異は3.7% (8/214) の頻度で治療前から存在したと報告されている。また治療効果との関係については、治療前のY93変異無し例でのSVR24は91.3% (168/184)、Y93H変異有り例でのSVR24は43.3% (13/30)、治療前のL31M/V変異無し例でのSVR24は86.9% (179/206)、L31M/V変異有り例でのSVR24は25.0% (2/8) と報告され、Y93Hの変異とL31M/V変異の有無でSVR24は大きく異なっていた (図2)。

図2. 治療前薬剤耐性ウイルス変異と治療効果



これらの結果を踏まえて、日本肝臓学会の

C型肝炎治療ガイドラインのRecommendationには、ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、いずれかの変異があれば、原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用は選択肢としない、と明記されている⁴⁾。

ヴィキラックスの国内第3相試験によると、治療効果はNS5A領域にY93変異があると低下することが確認されている。治療開始時NS5A領域のY93変異がない症例では99.0% (301/304)のSVR12率であったが、Y93変異がある症例では83.0% (39/47)と報告されている (図2)。一方、NS3領域のD168、またNS5A領域のL31のアミノ酸変異の治療開始時における有無は治療効果には関係せず、NS3領域、NS5A領域のアミノ酸においても治療効果に関する変異は認めなかった。より高いSVR率を目指す為には、ヴィキラックスで治療を行う前には極力Y93変異を測定し、変異がないことを確認することが推奨されている⁴⁾。

なお、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、ヴィキラックスともに、治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウイルスが出現することが報告されている。このような多剤耐性ウイルスは、今後の抗ウイルス治療に重大な影響を及ぼす可能性があるため、極力、多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要であり、その観点からは、1回の抗ウイルス治療でC型肝炎患者からHCVを駆除する必要がある。

C-2. 各種インターフェロンフリー治療の使い分け

2016年11月の時点で、わが国において使用可能な4種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめたものが表1である。治療期間が12週間か24週間か、HCV1型

か2型か、HCV1型でも1aにも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、Y93変異とL31変異の有無とSVR率、Ca拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

表1.各種インターフェロンフリー治療法の使い分け

	治療期間	HCV2型	HCV1型	重度の腎機能低下例	Y93変異あり例	L31変異あり例	Ca拮抗剤の使用
ソホスビル/ソホスブビル	12週間	○	×(適応外)	×(禁忌)			
ダクラタスビル/アスナプレビル	24週間	×(適応外)	○	使用可能(透析例での本剤での報告あり)	SVR率低下	SVR率低下	
レジパスビル/ソホスブビル(ハーボニー)	12週間	×(適応外)	○	×(禁忌)	SVR率に影響しない	SVR率に影響しない	
オムビタスビル/ソホスブビル/ソホスブビル(ウィネボックス)	12週間	×(適応外)	○	使用可能	SVR率低下	SVR率に影響しない	重篤な副作用報告あり

補足として、レジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)治療ではY93変異あり例でもSVR率に影響しないという成績はNS5A阻害剤の未治療例でのデータであり、NS5A阻害剤の既治療例でのY93変異の影響については確認されていないこと、また血液透析患者に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の有効性、安全性についてわが国から最近報告されたことを追記する5)。

E. 結論

わが国において使用可能な4種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめた。治療期間が12週間か24週間か、HCV1型か2型か、HCV1型でも1aにも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、薬剤耐性であるY93変異とL31変異の有無とSVR率、Ca拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

文献

- 1) McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3670-81.
- 2) Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 3641-50.
- 3) Han B, Mo H, Wong KA. In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multiple HCV genotypes show low levels of reduced susceptibility to sofosbuvir, no crossresistance to other classes of direct-acting antivirals, and hypersensitivity to ribavirin. *Hepatology* 2012;56:711A-2A.
- 4) 日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(第4.1版)2015年12月
- 5) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016 Jan 14.