

特集：おなかの病気 —最新の診断と治療—

直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs) による C 型慢性肝疾患診療

田 守 昭 博

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学

(平成28年2月17日受付) (平成28年2月18日受理)

はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV) は1989年に遺伝子断片として発見された比較的新しい病原ウイルスである。遺伝子断片を基にして HCV 検査方法が開発された結果、わが国では肝硬変、肝癌患者の約70%が HCV 感染していることが明らかとなった。そこでインターフェロン (IFN) による C 型肝炎治療が開始され一定の効果を示したが、IFN は種々の副作用のため患者へ大きな負担を強いるとともに全ての患者への使用はできなかった。1999年 HCV の試験管内培養技術が確立され、その増殖過程に不可欠な3つの領域が同定され、このいずれかを阻害すると効率的にウイルスの増殖を阻止できることが示された。この薬剤が IFN に代わる HCV 特異的薬剤：Direct acting anti-viral drugs (DAA) である。本稿では、臨床現場に登場した直接作用型抗ウイルス薬の特徴と使い分けについて概説したい。

DAA の分類と特徴

HCV レプリコンの作成により試験管内にてウイルスの life cycle モデルを再現することが可能となった。その結果、HCV にはウイルスの核となる Core 蛋白・表面を覆う Envelop 蛋白の他、非構造蛋白としてウイルス増殖に不可欠な3つの領域：NS3/4A, NS5A, NS5B が存在していることが明らかになった。この3領域がコードする蛋白はプロテアーゼ機能、ウイルス粒子形成機能、RNA ポリメラーゼ機能に関与しており治療標的分子に成り得ることが推測された (図)¹⁾。そこでこの蛋白に結合し機能阻害を起こす化合物をデザインする創薬研究が活発に行われた。多くの化合物の中から非構造蛋白のいずれかと結合し効率的にウイルスの増殖を阻止できるものが同定され臨床試験に供された。これまでに

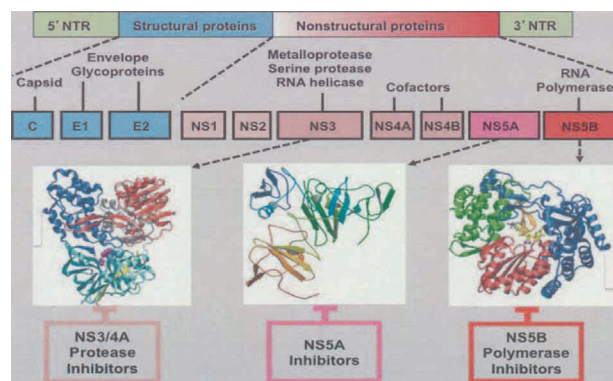


図. HCV の構造と治療標的部位
文献1から引用。

開発された NS3/4A, NS5A 領域に作用する DAA の一覧を表1と2に示す²⁾。同じ部位に作用する化合物に関してもヒトへの副作用が軽減され、さらに治療効果が増強された薬剤へと開発は進んでいる。

一方、DAA を単剤で投与するとその抗ウイルス効果は持続せず HCV 量が下がり止まったり、さらに再増殖することが示されている。すなわち DAA は、試験管内において治療初期には極めて高い抗ウイルス効果を発揮する一方、HCV 遺伝子が変化するとその効果が急速に減弱することが明らかになった。この点は IFN が治療中には安定した抗ウイルス効果を持続できるのとは異なり、DAA 治療中にその薬剤が結合する部位に遺伝子変異が起きると抗ウイルス効果が低下し、薬剤耐性ウイルスが出現するという DAA の弱点である。また自然経過の中でも薬剤耐性変異を持った HCV が存在していることも分かっており DAA 治療前には薬剤耐性検査を実施し、感染しているウイルスに感受性のある薬剤を選択する必要がある。

表1. NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

Generation	開発コード	一般名	Active against HCV Genotype	Genetic barriers
1st, 1st-wave	VX-950	Telaprevir	1a/1b, 2	low
1st, 1st-wave		Boceprevir	1a/1b, 2	low
1st, 2nd-wave	BI 201335	Faldaprevir	1a/1b, 2	moderate
1st, 2nd-wave	TMC-435	Simeprevir	1, 2, 4-6	moderate
1st, 2nd-wave	MK-7009	Vaniprevir	1a/1b	moderate
1st, 2nd-wave	BMS-650032	Asunaprevir	1, 4	moderate
1st, 2nd-wave	ABT-450	Paritaprevir	1	moderate
2nd	GS-9857		1-4	
2nd	ACH-1625	Sovaprevir		
2nd	MK-5172	Grazoprevir	1a/1b, 2, 4-6	high

表2. NS5A 阻害薬

Generation	開発コード	一般名	Active against HCV Genotype	Genetic barriers
1st	BMS-790052	Daclatasvir	1b>2a>1a	moderate
1st	GS-5885	Ledipasvir	1a, 1b	moderate
1st	ABT-267	Ombitasvir	1>2-6	moderate
Broad activity	MK-8742	Elbasvir	1-4	unavailable
2nd	GS-5816	Velpatasvir	1-6	unavailable
2nd	ACH-3102		1-5	high

DAA を用いた抗 HCV 治療

DAA の単剤投与における問題を克服するため臨床的な使用において二つの工夫がなされた。ひとつは DAA と従来の Peg-IFN/リバビリンを併用し、その治療期間を短縮させかつ SVR 率を向上させる方法である。現在、テラプレビル、シメプレビル、バニプレビルの NS3/4A 阻害剤のひとつと Peg-IFN/リバビリンとの併用治療に保険承認されている。副作用の点から、Serotype 1 型 HCV にはシメプレビルかバニプレビルの併用を選択することが推奨されている。投与スケジュールは、DAA 併用期間は12週間であり、その後12週間の Peg-IFN/リバビリンを継続し計24週間である。バニプレビルについては以前の IFN 治療にて一度も HCV が陰性化しなかった難治例に限って24週間併用することが認められている。

もう一つの工夫は、HCV 標的分子が異なる DAA を 2 種類あるいは 3 種類組み合わせる治療する方法である。これがいわゆる IFN フリーと呼ばれる。現在、日本で承認されている IFN フリー治療(表3)は Serotype 1 型患者に対して①ダクラタスビル・アズナプレビル、②ソフォスブビル・レデイパスビル、③オムビタスビ

表3. わが国で承認されているインターフェロン・フリー治療 (DAA の組み合わせ)

	NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	NS5A 阻害薬	NS5B 阻害薬
2014年9月～	アズナプレビル (スンベブラ) ASV	ダクラタスビル (ダクルインザ) DCV	
2015年5月～			ソフォスブビル SOF (ソバルディ) +リバビリン
2015年9月～		レデイパスビル LDV 合剤：ハーボニー	ソフォスブビル SOF
2015年11月～	パリタプレビル PTV +リトナビル	オムビタスビル OMV 合剤：ヴィキラックス	

ル・パリタプレビルの 3 治療が承認されている。①と③の併用療法は NS5A 領域の薬剤耐性 HCV が治療効果に影響しており、NS5A・Y93に耐性変異がない患者では 90%以上の患者でウイルスが排除 (SVR) される。一方、NS3/4A 領域に薬剤耐性を有する HCV は 1%未満とされ、治療前にこの領域の耐性検査は不要である。しかし

NS3/4A 阻害剤治療歴のある症例ではNS3/4A 薬剤耐性 HCV が出現しており、この阻害剤を使わない②の治療を選択すべきである。この様に DAA 治療にて完治しなかった場合には、使用した領域の薬剤耐性 HCV が出現し、同系統の薬剤がすべて効かなくなるリスクがある。

IFN フリー治療のもう一つの優れた点は副作用が少ない点であり、高齢者や血小板数の低下した肝硬変例にも治療導入が可能である。しかし非代償期まで進行した肝硬変例への本治療の安全性は確認されておらず（欧米での死亡例の報告あり）使用承認されていない。特に①ではトランスアミナーゼが上昇する症例があり、肝硬変例では特に注意を要する。また核酸アナログであるソフォスブビルは腎排泄であることから腎機能低下例（eGFR 30mL/分/1.73m²未満）では使用禁忌となっている。

HCV serotype 2 に対してはソフォスブビル（NS5B 阻害剤）とリバビリン併用治療が行われている。この治療により serotype 2 の患者では95%のSVRが期待される。以上、わが国のほぼすべて（serotype 3 は除く）のC型慢性肝疾患例にIFNフリー治療導入が可能となった。

保険診療に沿ったC型肝炎患診療ガイドラインについては、日本肝臓学会のホームページに掲載されているので参照していただきたい³⁾。

肝炎医療費助成制度

わが国で保険診療の適応となったDAAs組み合わせ治療は3～6ヵ月間で完結する抗HCV治療である。しかし薬剤費は極めて高額であり1日の薬剤費が約2万円～8万円であり、30%負担の健康保険では治療完結のため約80万円～200万円の負担が必要となる。そこで国民病とも言われるC型慢性肝疾患を克服するため対象

となる全ての患者にDAA治療を施行できる様に国は、肝炎医療費助成制度を整えている。具体的には、肝臓専門医による診療を経て選択された適確なDAA治療について薬剤費用を含む医療費を都道府県と国が補助する制度である。この制度を利用すればC型慢性疾患患者は、高額なDAA治療を月1万円か2万円の自己負担にて受けることが可能である。

おわりに

ひとつの病原ウイルスが発見されてから30年以内に薬剤によって完全に排除可能となりつつある。今まさに大きな変革時期が到来している。しかし、この治療効果はHCV感染症に対するもので肝疾患そのものが治癒するわけではないことを肝に銘じておく必要がある。すなわちSVR症例における肝癌発症である。HCVが消失しても進行した肝疾患は直ぐに元通りに回復する訳ではなく、SVR症例の観察方法とSVR後の肝疾患改善遅延例への対策が今後の課題となっている。

文 献

- 1) Asselah, T., Marcellin, P.: Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int.*, 32 suppl : 88-102, 2012
- 2) Tamori, A., Enomoto, M., Kawada, N.: Recent advances in antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Mediat. Inflamm.*, 2016 in print
- 3) C型肝炎治療ガイドライン（第4.1版）2015年12月
http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver4%201_Dec01.pdf

Antiviral therapy for chronic hepatitis C by means of direct acting anti-viral drugs

Akihiro Tamori

Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major worldwide health problem. Chronic infection induces continuous inflammation in the liver, progression of hepatic fibrosis, eventual cirrhosis, and possible hepatocellular carcinoma. Eradication of the virus is one of the most important treatment aims. A number of promising new direct-acting antivirals (DAAs) have been developed over the past 10 years. Due to their increased efficacy, safety, and tolerability, interferon-free oral therapies with DAAs have been approved for patients with HCV, including those with cirrhosis. This review introduces the characteristics and results of recent clinical trials of several DAAs: NS3/4A protease inhibitors, NS5A inhibitors, and NS5B inhibitors. DAA treatment failure and prognosis after DAA therapy are also discussed.

Key words : Chronic liver diseases, DAAs, HCV, interferon free therapy