

はじめに

HCVに対する抗ウイルス療法は、近年までインターフェロン投与を基本とした治療が行われ着々と成績を向上してきたが、近年ウイルス蛋白を直接標的とするDAA (Direct Acting Antivirals) と呼ばれる一連の薬剤が登場し治療が一変している¹⁾。現在3ヵ所のウイルス蛋白 (NS3、NS5AおよびNS5B蛋白) を標的としたDAAが開発されており、それぞれプロテアーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、およびポリメラーゼ阻害薬と呼ばれる (図1)¹⁾。現在国内で承認されている薬剤は、プロテアーゼ阻害薬 (Telaprevir, Simeprevir, Vaniprevir, Asunaprevir)、NS5A阻害薬 (Daclatasvir)、および核酸型ポリメラーゼ阻害薬 (Sofosbuvir) である。

抗ウイルス治療のプロトコルは、DAA 1剤とPEGインターフェロン、リバビリンの3剤を併用するインターフェロン併用療法とインターフェロン・フリー療法の2種類に分かれる (図2)。Telaprevir, Simeprevir, VaniprevirはPEGインターフェロン併用療法として、AsunaprevirとDaclatasvir、および

Sofosbuvirとリバビリンはそれぞれ2剤を併用するインターフェロン・フリー療法として使用されている (図2)。以下に主なクラスの候補薬剤と臨床試験を中心とした開発状況の概略と最近の状況について述べる。

1. プロテアーゼ阻害薬併用インターフェロン療法 (図3)

HCVプロテアーゼ阻害薬は、その基本構造と薬剤耐性変異のパターンから、第1世代 (直鎖型) のTelaprevirと、第2世代 (大環/分岐型) のSimeprevir, Asunaprevir, Vaniprevirに分類される。

2011年に承認されたTelaprevir (テラビック®) / PEGインターフェロン/リバビリン3剤併用治療のSVR率 (ウイルス駆除率に相当) 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。治療に伴い貧血、皮疹、高尿酸血症、腎障害などの重篤な有害事象が発症しうることから、現在は第一選択として使用されることは少ない。

Simeprevir (ソブリアード®) およびVaniprevir (バニヘップ®) は副作用が大幅に軽減された第2世代プロテアーゼ阻害薬であり、それぞれ2013年および2014年に承認されている。国内第3相治験におけるSimeprevir/PEGインターフェロン/リバビリン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^{2,3)}。主な副作用として、Simeprevirは高間接ビリルビン血症、Vaniprevirは消化器症状があり、いずれも治療早期に出現する。

2. Daclatasvir (ダクルインザ®)、Asunaprevir (スンペプラ®) 併用療法

2014年7月にIFNを使用しないプロトコル (インターフェロン・フリー) であるDaclatasvir + Asunaprevir併用24週療法が国内承認となった。承認条件として、インターフェロン非適応例/不耐例、インター

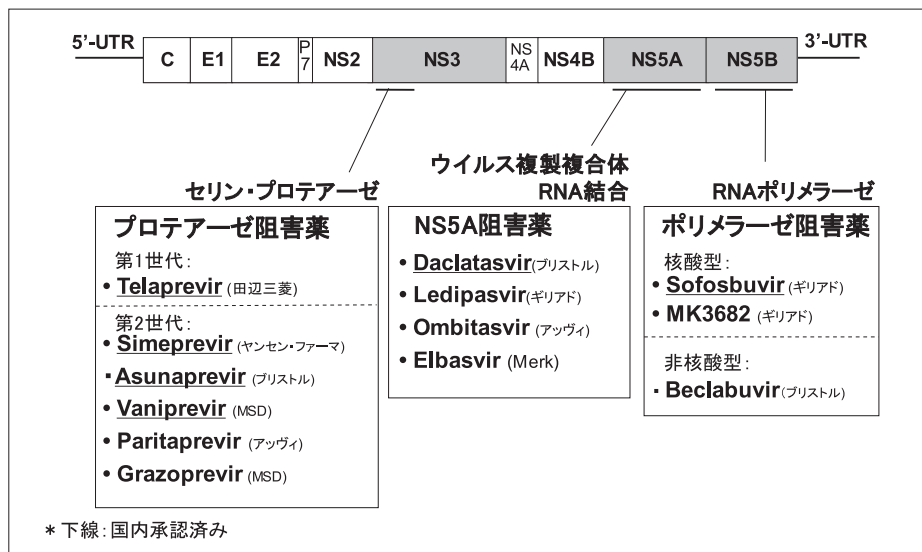


図1. HCVゲノムとDAA (Direct Acting Antivirals)

フェロン治療無効例に限定されていたが、2015年3月に上記の条件がなくなり、ゲノタイプ1(1b)型慢性肝炎、非代償性肝硬変に使用できる。国内治療でのSVR率は84.7%である⁹⁾。インターフェロン・フリー治療は、従来のIFN難治要因(年齢、男女、ウイルス量、肝硬変、IL28Bなど)の影響を受けないことが特徴である一方、治療前薬剤耐性変異(L31, Y93)の陽性例ではそれぞれSVR率43%(17/40)と大幅に低率となる(図4)。このため、現行の日本肝臓学会ガイドラインでは、治療前に極力Y93/L31変異を測定し、変異があれば次世代治療を待機するなど慎重に方針を決定することが推奨される。

3. ポリメラーゼ阻害薬による治療

核酸型ポリメラーゼ阻害薬であるSofosbuvir (ソバルディ[®])は、ウイルスのRNAポリメラーゼによってHCVゲノムに取り込まれchain terminationを起

こすことによりウイルス増殖を阻害する。Sofosbuvirは薬剤耐性変異を極めて生じにくく、複数のHCVゲノタイプに対して効果を示す。genotype 2型に対して、リバビリン(コペガス[®])と併用し12週投与することにより、96.7%(148/153)の患者にSVRを達成した(図5)⁹⁾。

Genotype 1型に対してはSofosbuvirとNS5A阻害薬であるLedipasvirの複合錠の1日1錠12週投与の開発治療が行われ、承認申請中である。初回治療例のみならず、プロテアーゼ阻害薬を含むインターフェロン前治療非著効例に対しても、100%(171/171)のSVRを達成している⁹⁾。

4. 肝発癌抑制効果:治療後follow upの重要性

ウイルス排除が達成されると、累積発癌率は有意に低下する。しかしその一方で、SVR後症例に肝癌を発症することが報告されている。SVR後の肝発癌に関してはわが国からの報告が多く平均観察期

	開発段階	対象ゲノタイプ	プロテアーゼ阻害薬		NS5A阻害薬	ポリメラーゼ阻害薬	
			第1世代	第2世代		核酸型	非核酸型
IFN併用	Telaprevir + PEG-IFN + Ribavirin	承認	1/2型	●			
	Simeprevir + PEG-IFN + Ribavirin	承認	1型		●		
	Vaniprevir + PEG-IFN + Ribavirin	承認	1型		●		
IFN-free	Asunaprevir + Daclatasvir	承認	1型	●	●		
	Sofosbuvir + Ribavirin	承認	2型			●	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	申請中	1型		●	●	
	Paritaprevir + Ombitasvir	申請中	1型	●	●		
	Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir	治験中	1型	●	●		●
	Grazoprevir + Elbasvir	治験中	1型	●	●		

IFN: Interferon

図2. 日本で承認済・治験中のHCV抗ウイルス療法

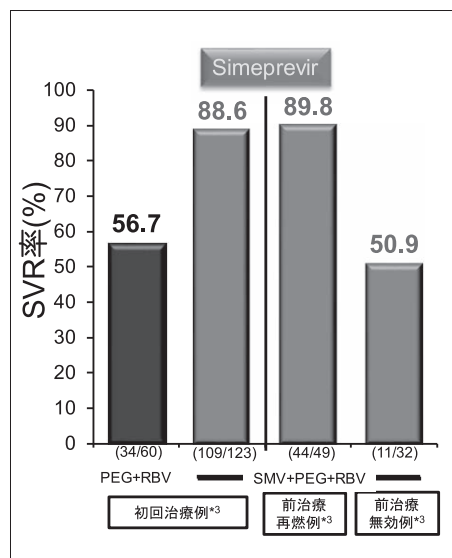


図3. Simeprevir併用PEG-IFN/RBV治療成績: (国内第3相試験)

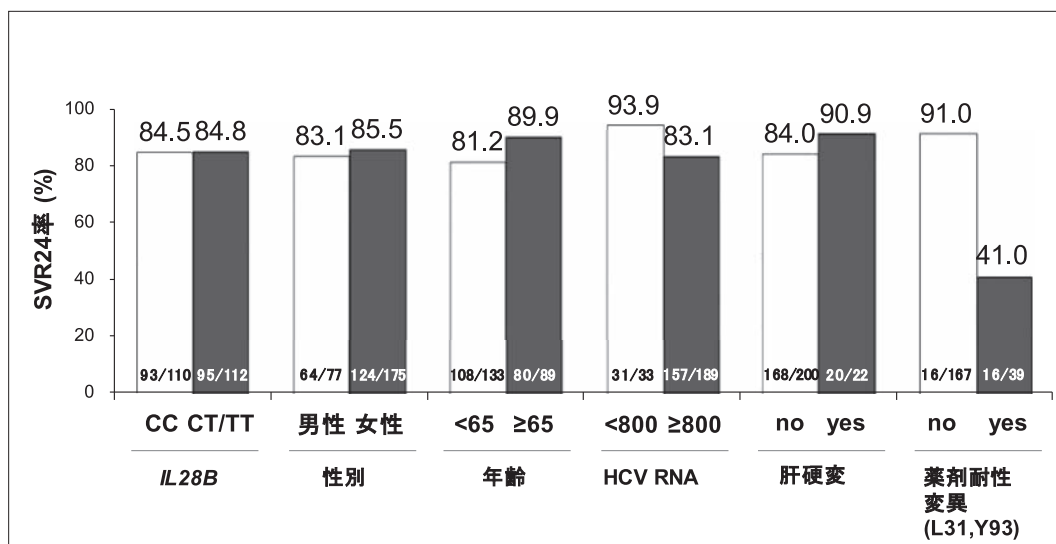


図4. Daclatasvir+Asunaprevir: SVR24の層別解析 (文献4より)

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(図6)⁷⁾。SVR後における肝発癌のスクリーニング期間については、一定の見解はないが、危険因子保有例においては、SVR後も継続的に肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

おわりに

上述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型肝炎の標準治療は急速に変わっていく。今後の薬剤承認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。

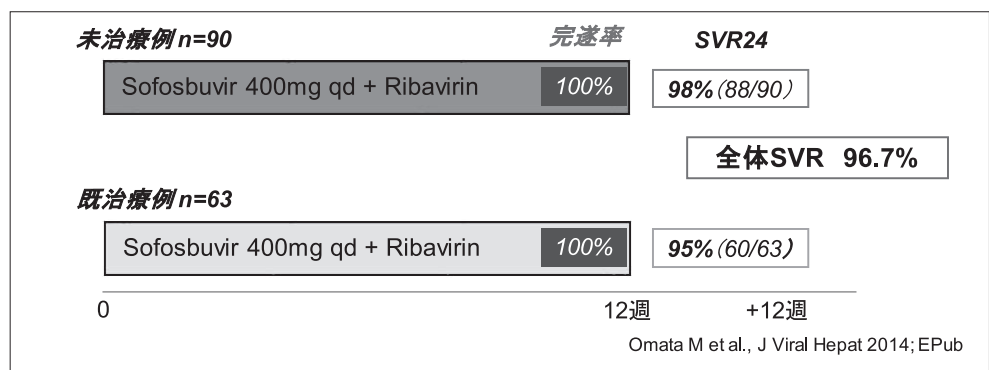


図5. 核酸型ポリメラーゼ阻害薬:Sofosbuvir: genotype-2に対する国内Phase III成績(文献5より)

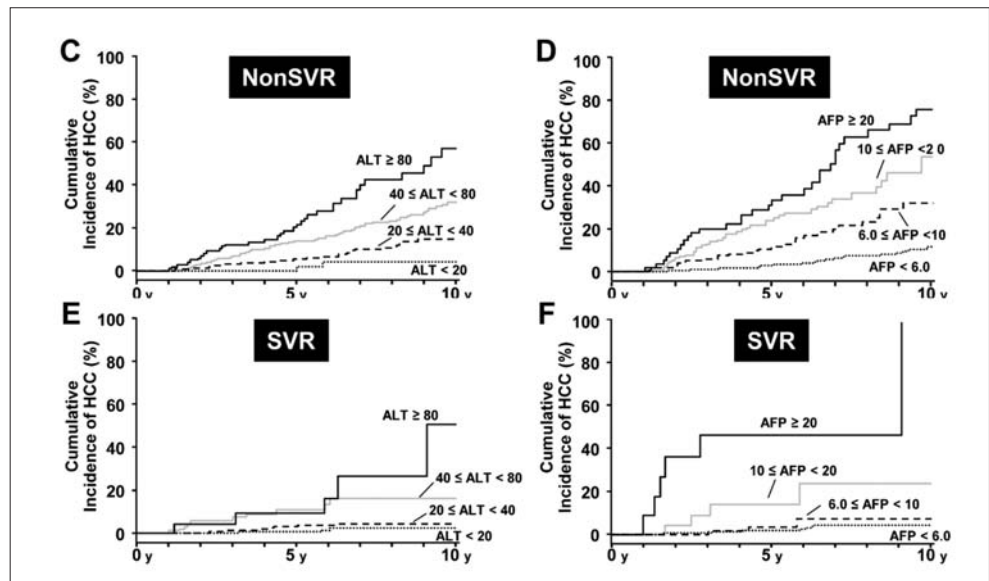


図6. IFN治療後ALT、AFPレベルと累積発癌率(文献7より)

文献

- 1) Sakamoto N, Watanabe M. New therapeutic approaches to hepatitis C virus. J Gastroenterol 2009;44:643-649.
- 2) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, 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 2014;49:941-953.
- 3) Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol 2014;49:138-147.
- 4) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014;59:2083-2091.
- 5) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat 2014.
- 6) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K. 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 2015; in press.
- 7) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2010;52:518-527.