

C型肝炎治療薬—最新の抗ウイルス治療

国際医療福祉大学病院

副院長 大竹 孝明

●はじめに●

本日は「C型肝炎治療薬—最新の抗ウイルス治療」をテーマにお話をさせていただきます。日本の肝がん死亡は2000年を過ぎた頃をピークに、その後は緩徐に減少してきていますが、いまだ年間死亡数は3万人を超えており、疾病対策上重要な疾患となっています。その成因として、C型肝炎は減少傾向にありますが、現在も60%を占め、最多の成因となっています。

●C型肝炎に対する抗ウイルス治療●

C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、慢性活動性肝炎に対して1992年にIFN単独治療が開始され、2004年からPeg-IFN/RBV併用療法時代となりましたが、長くIFNベースの治療でした。近年、飛躍的に治療効果が向上していますが、それは直接作用型抗ウイルス薬（direct-acting antiviral agent、以下DAAと略します）の登場がウイルス排除を容易にしました。2012年5月にNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤のテラプレビル、2013年11月にシメプレビル、2014年11月にバンプレビルがPeg-IFN/RBVとの3剤併用療法で使用され、2014年9月に初のIFN free治療のダクラタスビル/アスナプレビルが実臨床において使用可能になり、本年9月、ついにNS5Bポリメラーゼ阻害剤を含むソホスブビル/レジパスビル配合錠が実臨床で使用可能になりました。さらに近々、オムビタスビル/パリタプレビル配合錠の発売も控えております。

C型肝炎の治療目標は、C型肝炎ウイルス（以下、HCVと略します）がその持続感染によって惹起される肝発がん並びに肝不全などの肝疾患関連死を抑制することにあります。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCV排除を目指しますが、注意しなければならないことは、IFN治療によってHCV排除が成功したとしても、肝発がんは完全には抑制されていないということです。ましてや、最近のIFN free治療によって、HCV排除がされた場合には、IFN治療と同程度の肝発がん抑制効果が得られるか否かについての明確な答えが出ておりません。よって、抗ウイルス治療によってHCVが排除された後も、長期予後

改善のために、引き続き、肝発がんに対するフォローアップを行うことを忘れてはいけません。特に高齢かつ肝線維化が進行した発がんハイリスク群では厳重なフォローを行い、健康寿命を延長させることが最終的な目標です。

C型肝炎の治療対象は、最新のIFN free治療では非代償性肝硬変を除くすべてのC型肝炎患者が治療対象となりますが、特に、血清ALT値が30を超えるか、あるいは血小板数が15万未満の方が、良い適応であります。ALTが30以内、かつ血小板数が15万以上の症例については、肝発がんリスクが低いことを考慮に入れて治療を決めて頂きたいと思います。自治体によっては、これら低リスクの方は肝炎医療費助成の適応にならない場合もあるので、確認が必要です。ただし、高齢者ではALTが30以内、かつ血小板数が15万以上でも発がんリスクは低くないことに留意すべきです。肝臓学会の治療ガイドラインでは、年齢と線維化による早期治療の必要性に関して示しています。66歳以上を高齢者、肝線維化ステージF2以上、または血小板数が15万未満を線維化進展例とし、高齢かつ線維化進展例を高発がんリスク群、どちらか一方だけの場合を中発がんリスク群、非高齢者かつ線維化軽度例を低発がんリスク群としています。高齢かつ線維化進展例では、治療への認容性を考慮しつつ、可及的速やかに治療を導入すべきであり、中発がんリスク群の高齢あるいは線維化進展例でも早期の治療導入が望ましいとしています。

●DAA治療歴の無いゲノタイプ1型の治療●

DAA治療歴の無いゲノタイプ1型のC型慢性肝炎の治療に関して、治療法の選択においては、IFNベースの治療歴が無い場合には、発がん抑制のエビデンスがあることからシメプレビルまたはパニプレビルとPeg-IFN/RBV併用療法は検討の余地があります。この時、IFN治療感受性の指標となるIL28Bゲノタイプがmajor typeであることを確認することが必要です。しかし、現時点で、ゲノタイプ1型の第一選択は、DAAによるIFN free治療のソホスブビル/レジパスビル配合錠になるでしょう。国内第3相臨床試験の著効率は100%の素晴らしいものでした。安全性に関しても、リバビリン併用群において死亡例1例を含む重篤な副作用が1.2%認められましたが、実臨床で行われるリバビリン併用の無いソホスブビル/レジパスビル治療群では、副作用による中止例はなく、重篤な副作用もありませんでした。しかし、非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性は確認されていないことから、Child B以上の非代償性肝硬変症例では適応となっていません。また、ソホスブビルはeGFRが30未満の重度の腎機能障害、または透析を必要とする腎不全の患者に対しては投与禁忌となっています。また、ソホスブビルは、海外において抗不整脈薬アミオダロン使用者で死亡例があり、併用注意となっております。薬剤耐性変異に関しては、ソホスブビルには問題となる薬剤耐性変異はみられていません。プロテアーゼ阻害剤とPeg-IFN/RBVの3剤併用療法で非著効となったC型慢性肝炎では、ソホスブビル/レジパスビル治療が第一選択となります。一方、レジパスビルはダクラタスビルと同様に、NS5A領域Y93H変異は耐性を呈することが確認されています。国内第3相臨床試験では、NS5A阻害剤による治療歴によるのではなく、元々あるY93H変異に対しては高率に著効SVRが達成されました。し

かし、ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例で惹起されたNS5A多重耐性変異についてのソホスブビル/レジパスビル治療の効果については、現時点では明らかになっていません。

ゲノタイプ1型に対する最初のIFN free治療であるダクラタスビル/アスナプレビル治療の効果は、国内第3相臨床試験で著効率が85%と良好でした。安全性は、Grade 3以上のAST/ALT上昇が7.2%出現し、投与中止例が4.5%に及びました。ALT上昇の発現時期に一定の傾向はなく、12週目までは2週間ごと、12週以降も4週間ごとに肝機能をモニターする必要があります。本治療も非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われていませんので、Child B以上の非代償性肝硬変症例は適応となっていません。ダクラタスビル/アスナプレビル治療はソホスブビルが使用できない重症腎機能障害例、透析症例でも使用可能であることが特徴です。NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬のアスナプレビルの耐性変異としてD168A/E/Vが、NS5A阻害薬ダクラタスビルの耐性変異として、L31M/VとY93Hが存在します。前治療が、プロテアーゼ阻害剤とPeg-IFN/RBVの3剤併用療法で非著効となったC型慢性肝炎では、高率にD168変異が誘導され、DCV/ASV療法の著効率が低いことが想定されるため、推奨されません。国内第3相試験では、治療前におけるダイレクトシーケンス法による検討により、L31M/Vが全体の3.7%、Y93Hが14%存在することが確認されました。ダクラタスビル/アスナプレビル治療は、Y93H変異の有無によってSVR率に差があります。Y93Hが無い場合はSVR率91%ですが、Y93Hがある場合は43%に低下します。治療前にY93/L31変異を検査し、変異が無いことを確認することが必要です。今月末に使用可能となる同じNS5A阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の組み合わせのオムビタスビル/パリタプレビル治療はY93Hが無い場合はSVR率99%ですが、Y93Hがある場合も83%であり、Y93Hに対する効果はダクラタスビル/アスナプレビル治療よりも優れているようです。ダクラタスビル/アスナプレビル治療の治療不成功例では、NS5A領域多重耐性変異、あるいは両剤に対する多剤耐性変異が高頻度に出現します。こうした多重・多剤耐性変異に対して現時点で確立された有効な治療法は無いため、極力、多重・多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要です。

●DAA治療歴の無いゲノタイプ2型の治療●

次に、DAA治療歴の無いゲノタイプ2型のC型慢性肝炎に関して述べます。1型と同様に、治療法の選択においては、IFNベース治療に発がん抑制のエビデンスがあるため、これを検討します。しかし、現時点での第一選択はソホスブビルとリバビリンの併用治療になるでしょう。ソホスブビル/リバビルン治療は、国内第3相臨床試験でSVR率が96.4%とたいへん良好でありました。安全性はGrade 4の副作用はなく、副作用による投与中止例はありませんでした。しかし、65歳以上ではリバビルンによる貧血が26.5%、平均のヘモグロビン低下が-1.7であり、リバビルンの適切な用量調整が必要です。ソホスブビル/レジパスビル治療と同様に、eGFRが30未満の重度の腎機能障害、または透析を必要とする腎不全の患者、Child B以上の非代償性肝硬変では投与禁忌となっています。

●おわりに●

最後に、肝がんの主な原因であるC型肝炎は、まだ診断されていない未治療者が約80万人いると推定されています。これらを対象としたスクリーニング及び積極的な抗ウイルス療法の導入は重要です。近年、新しいDAAの登場でHCV排除率が向上し、C型慢性肝炎、肝硬変を背景とした肝がんは漸減していますが、患者の高齢化によって、HCV排除困難例、肝硬変まで進展していない症例における肝発がん、SVR後発がんが問題となっております。長期予後改善のために、発がんハイリスク群ではこまめなマネージメントを行い、健康寿命を延長させることが重要です。