

綜 説

C型肝炎の新規治療法

梅 村 武 司

信州大学医学部内科学第二教室 (消化器内科)

Novel Treatments for Chronic Hepatitis C

Takeji UMEMURA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine,
Shinshu University School of Medicine*

Key words: hepatitis C virus, interferon, direct acting antiviral agent, sustained virological response
C型肝炎ウイルス, インターフェロン, 直接作用型抗ウイルス薬, ウイルス学的著効

I はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)が発見され、それまで非A非B型肝炎とされていたほとんどの症例はC型肝炎が原因であることが明らかとなった¹⁾。同時期にKiyosawaら²⁾が、HCV感染による慢性肝炎は20年で肝硬変に至り、30年で肝細胞癌を発症することを初めて明らかにした。以後、HCVを排除して肝硬変、肝細胞癌への病態進展を抑制することを目的として抗ウイルス療法が行われてきた。HCVに対する抗ウイルス療法は長年、インターフェロン(interferon: IFN)をベースとする治療が主流であった。近年、直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antiviral Agent: DAA)の開発によりIFNと併用することで治療効果の向上が認められている。さらに、IFNを含まないDAAの併用療法が可能となり、IFNフリー治療で高率にHCV排除が可能となった。本綜説では我が国におけるC型肝炎の抗ウイルス療法の進歩を信州大学医学部消化器内科とその関連施設による多施設共同研究のデータを交えながら紹介する。

II IFN治療

A IFN単独療法

本邦では1992年に保険適用となった。当初は6カ月

間の使用制限もあり、治療終了後24週後にHCV陰性化が持続している状態で、治癒と判定されるSVR(sustained virological response) 24が全体で30%、難治であるgenotype 1で5%、genotype 2で53%であった(図1)。IFNは有害事象が多彩であり、インフルエンザ様症状はほぼ全例に出現し、全身性の様々な症状が出現した。2003年にはIFNに高分子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)が使用可能となった。Peg-IFNは薬剤の体外排泄が遅延するため、週1回の投与で安定した血中濃度が維持されること、投与初期の有害事象であるインフルエンザ様症状が軽度になったことが利点である。

B RBV(リバビリン)併用療法

リバビリン(ribavirin: RBV)は核酸アナログで広く抗ウイルス活性を有するが、HCVに対するRBV単独の抗ウイルス効果はない。しかし、IFNとの併用により治療成績が向上することが明らかとなった。IFN/RBV併用療法はgenotype 1で25%弱、genotype 2で70%強のSVRであった(図1)。Peg-IFN/RBV併用療法はgenotype 1でSVR約50%(48週間投与)、genotype 2/3で85%(24週間投与)(図1)であり、本邦でも同様の治療効果が確認され2004年に保険承認された。RBVによる副作用は溶血性貧血であり、貧血出現によりRBV投与量を減量して対応する必要がある、女性で特に多い傾向があった。

Peg-IFN+RBV併用療法はgenotype 1で治療効

別刷請求先: 梅村 武司 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第二教室

E-mail: tumemura@shinshu-u.ac.jp

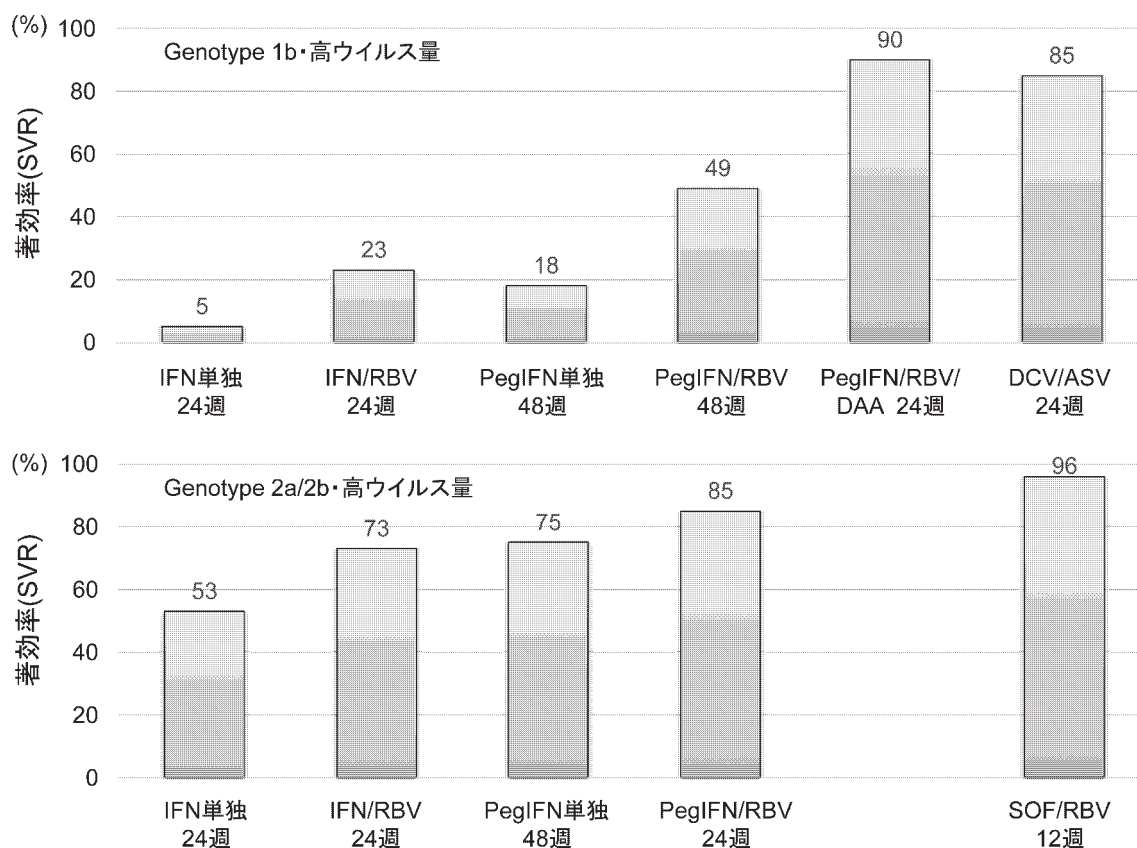


図1 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷と genotype 別にみたウイルス学的持続陰性化率 (SVR 率) の推移

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，DCV：ダクラタスビル，ASV：アスナプレビル，SOF：ソフォスブビル

果が50%であることから、どのような患者さんに本治療が効きやすく使用したら良いかという観点からIFN治療効果に寄与する因子の解析が行われてきた。

C ウイルス側因子についての解析

1 Genotype

GenotypeによりIFNの治療効果は異なるため治療レジメンが異なる。IFN治療に難治なのは日本が多いgenotype 1で、genotype 2はIFNの治療効果が高い。本邦ではgenotype 1が約70%、genotype 2が約30%分布している。

2 インターフェロン感受性領域

Enomotoら³⁾によりNS5A領域の2209-2248番のアミノ酸変異数が増加するとIFN感受性が増すことを報告し、同部位をinterferon sensitivity determining region (ISDR)と命名した(図2)。信州大学と関連施設の共同研究でもPeg-IFN+RBV併用療法の患者において、ISDRは高率に治療効果と関連する因子であることが明らかとなった⁴⁾。

3 コア70番、91番アミノ酸置換

Akutaら⁵⁾はHCV core領域の70番、91番のアミノ酸置換がみられるとIFNの治療抵抗性と関連することを報告した(図2)。我々も追試しておりPeg-IFN+RBV併用療法では特にコア70番のアミノ酸置換が野生型であると治療効果が高率になることを発表している⁶⁾。

D ホスト側因子についての解析

1 IL28B 遺伝子近傍の一塩基多型

2009年に、Peg-IFN+RBV併用療法施行例について全遺伝子の一塩基多型(single nucleotide polymorphisms: SNPs)を検索するgenome-wide association studyを行うことで19番染色体のIL28B遺伝子近傍のSNPsが治療効果に強く関連することが日本、欧米の3グループからほぼ同時に報告された⁷⁻⁹⁾。以降、Peg-IFN+RBV併用療法、Peg-IFN+RBV+DAA併用療法を導入する患者にはまず、IL28B遺伝子近傍のSNP(rs8099917)を測定してから治療を行うようになった。実臨床ではヘテロ(T/G)もしくはマイナーホモ(G/G)保有者はメジャー

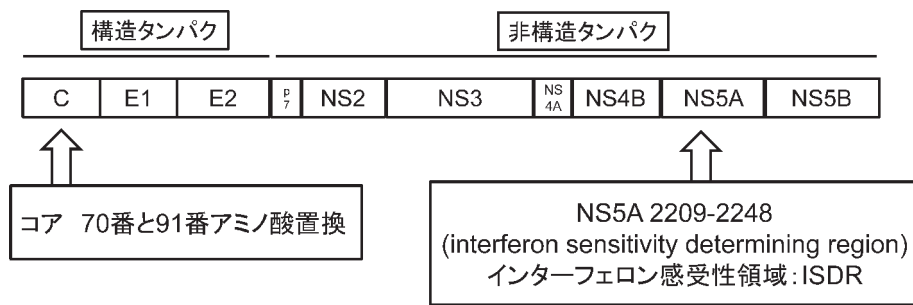


図2 C型肝炎ウイルスの構造とインターフェロンの治療効果と関連のあるウイルス学的因子

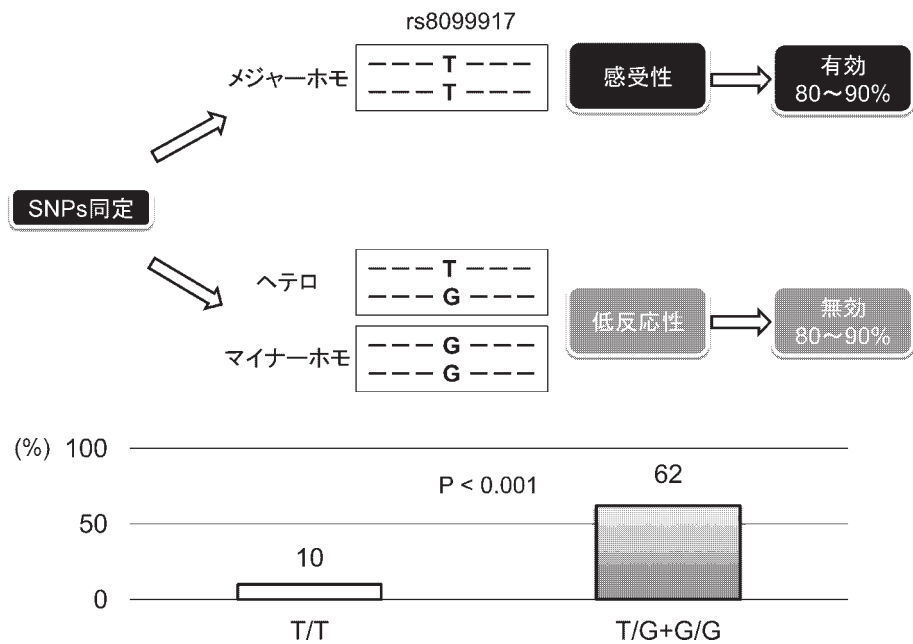


図3 IL28B 遺伝子近傍の遺伝子多型 (SNP) とC型肝炎のペグインターフェロン+リバビリン併用療法における治療効果の予測
IL28B 遺伝子近傍の SNP によるペグインターフェロン+リバビリン併用療法の無効率の違い

ホモ保有者 (T/T) と比較して IFN 治療の無効率が有意に高率である¹⁰⁾¹¹⁾ (図3)。

2 Killer-immunoglobulin like receptor (KIR) 遺伝子

HCV の排除には natural killer 細胞が関与している。この natural killer 細胞に存在する多様な受容体の1つが KIR である。米国では KIR と HCV 自然消失、Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果との間に有意な相関を認める事が報告されている¹²⁾¹³⁾。KIR は HLA クラス I をリガンドとして働く。そこで、日本人における C 型肝炎の IFN の治療効果について KIR と HLA の組合せが関連するかどうか検討を行った¹⁴⁾。図4で示すように IL28B SNP と KIR-HLA の組合せについて層別解析することで治療効果との相関が見られた。

3 血中サイトカイン

少量の検体で多数のサイトカインを網羅的に一度に測定できるマルチプレックス法を用いることで Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果との関連性についても明らかにした¹⁵⁾⁶⁾。治療前 IL-10 は治療抵抗群、IL-12, IL-18 は治療効果良好群で高値を示し、独立した予測因子となることが判明した。

III DAA 治療薬の開発

HCV を直接阻害することで抗ウイルス効果を発揮する DAA の開発が進んできた。現在解析されている DAA は NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、NS5B 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬の3種類である (図5)。DAA の使用方法としては従来から使用されている Peg-IFN+RBV 療法に加えて投与

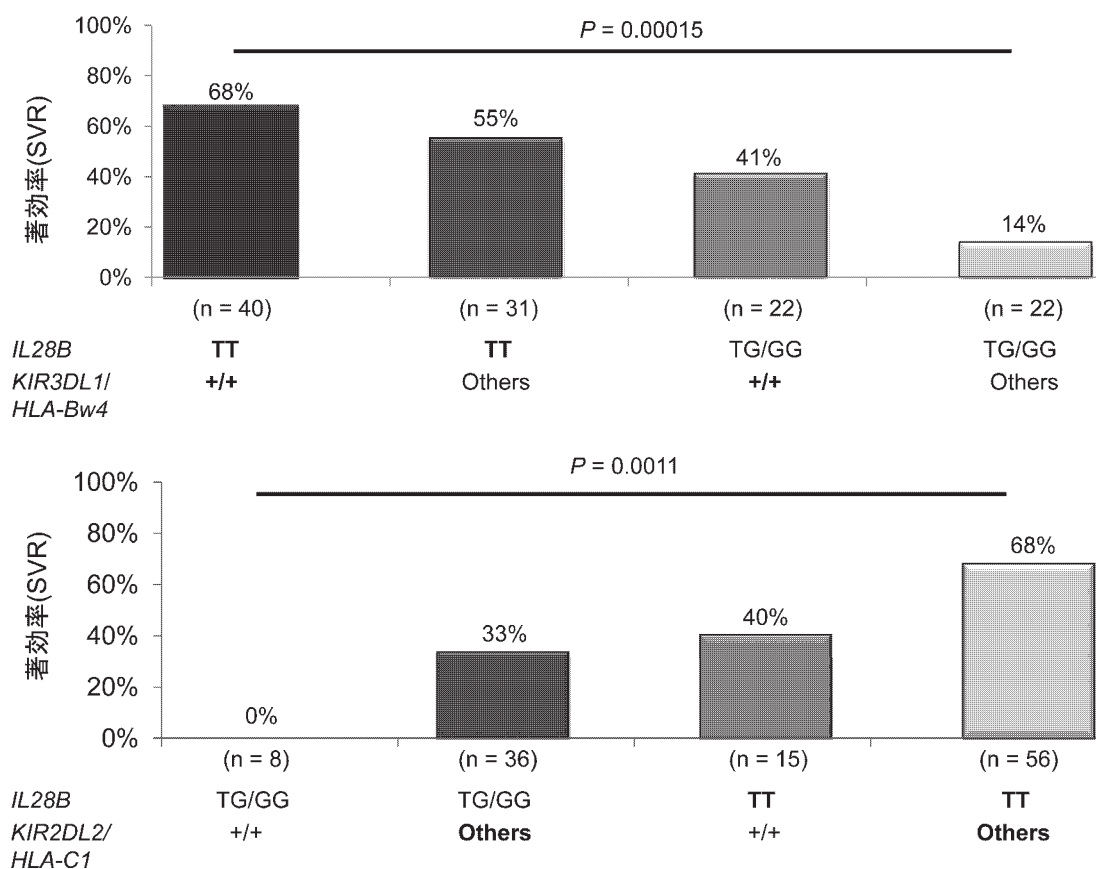


図4 C型肝炎のペグインターフェロン+リバビリン併用療法におけるIL28B遺伝子近傍の遺伝子多型とKiller immunoglobulin-like 遺伝子・HLAの組合せによる治療効果の検討

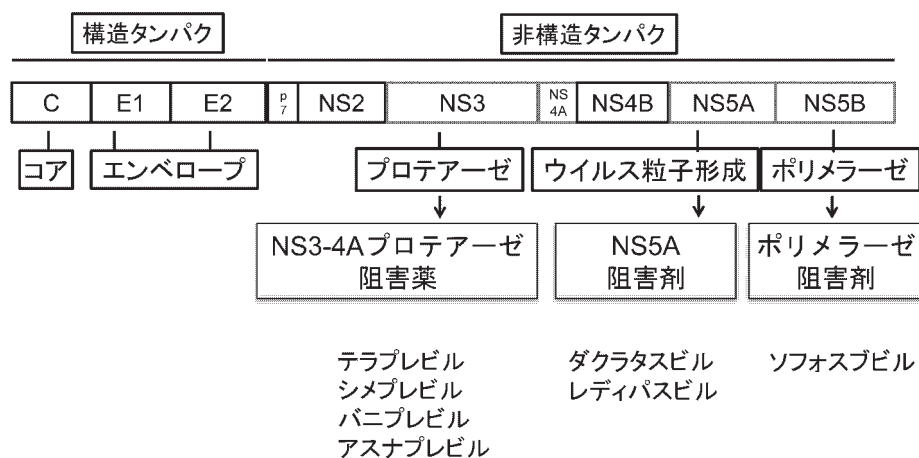


図5 C型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス薬の一覧

する3剤併用療法と後述するDAA 2種類、もしくはDAAとリバビリン併用といったIFNを使用しないIFNフリーのレジメンである。

A テラプレビル

本邦で最初に認可されたのはプロテアーゼ阻害薬のテラプレビル (telaprevir: TVR) である。TVR 12週間とPeg-IFN/RBV 24週間併用療法の治療効果は

高く、初回治療例、再燃例 (IFN治療でウイルスが検出しなくなるが治療終了後ウイルスが陽転化する) では著効率それぞれ73%, 88%であった¹⁶⁾。しかし、前治療無効例では34%と依然として低率であった。副作用が強く、皮膚障害、腎機能障害、食欲不振、貧血が高率に出現した。その後、前治療再燃、無効例のgenotype 2に関する、承認された。

C型肝炎の新規治療法

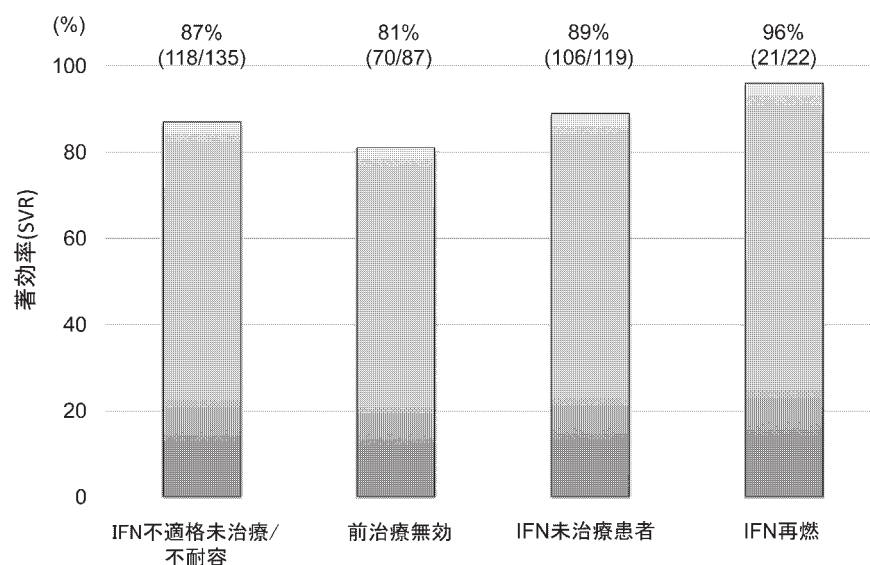


図6 C型肝炎 genotype 1に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用療法のSVR (国内第3相臨床試験のまとめ)

B シメプレビル

第二世代プロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル (simeprevir : SMV) が開発された。SMV 12週間と Peg-IFN/RBV 24週間併用療法では初回投与例、再燃例では90%近くのSVR24率であった¹⁷⁾。副作用は投与初期にビリルビンの軽度上昇を認める程度であとは、IFNとRBVの副作用である。長野県における治療効果についてはSVR12 (治療終了後12週時点でのウイルス消失率) で74%である。

C バニプレビル

プロテアーゼ阻害薬であるバニプレビル (vaniprevir) が最後に認可されている。前治療無効例には24週間投与が可能であり臨床試験のデータとしては初回投与例、再燃例では90%、無効例では60%と治療効果が改善している¹⁸⁾。

IV IFNフリー治療

Peg-IFN+RBVにDAAを加えた3剤併用療法の治療成績は良好であったが、IFN使用したが副作用で中止になってしまったIFN不耐容例、高齢、うつ状態、貧血などIFNが使用できない不適格例に投与することは困難であった。そこで、次世代の治療としてIFNを使用しないDAAのみの組合せによるIFNフリーの治療の開発がされた。

A アスナプレビルとダクラタスビル

日本で最初に臨床試験をされたのは genotype 1の患者に対するプロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル (asunaprevir : ASV) とNS5A阻害薬であるダ

クラタスビル (daclatasvir : DCV) の24週間併用投与である。最初はIFN不適格・不耐容例、IFN前治療無効例について検討され、SVR24はそれぞれ87%と81%である¹⁹⁾ (図6)。2014年7月に発売となった。その後、IFN未治療例、再燃例にも臨床試験が施行され、それぞれ89%、96%と高率なSVR24を獲得し、追加適応が認められ、2015年6月の時点で genotype 1の標準治療の1つとなっている。有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、発熱で軽微なものが多い。しかし、8%程度に肝機能異常 (AST, ALTの上昇) が出現しており、5%程度の症例で中止に至っている。中止すると速やかに肝機能は改善する。そのため、最初の12週間は最低2週間に1回の肝機能検査が必要となっている。

1 耐性変異

IFNフリーの治療で唯一の問題点は一部の症例において耐性変異による治療不応例が存在することである。アスナプレビルはNS3/4A 168のアミノ酸、ダクラタスビルはNS5A31および93のアミノ酸が耐性に関与している。Genotype 1b型レプリコンを用いた検討では、耐性変異例ではそれぞれの薬物に抵抗性を有しており、L31とY93両者の変異を有した場合、野生型の数千倍という非常に強い抵抗性を獲得する。実際に、国内第3相臨床試験ではL31もしくはY93の耐性変異がない場合は98%のSVR12達成率であったが、何れか耐性変異を保持している場合はSVR12が48%と半減してしまうことが明らかとなった (図7)。我々も長野県内におけるC型慢性肝炎の耐性プロファイルを検討できるように体制を整えた。2015年5月末

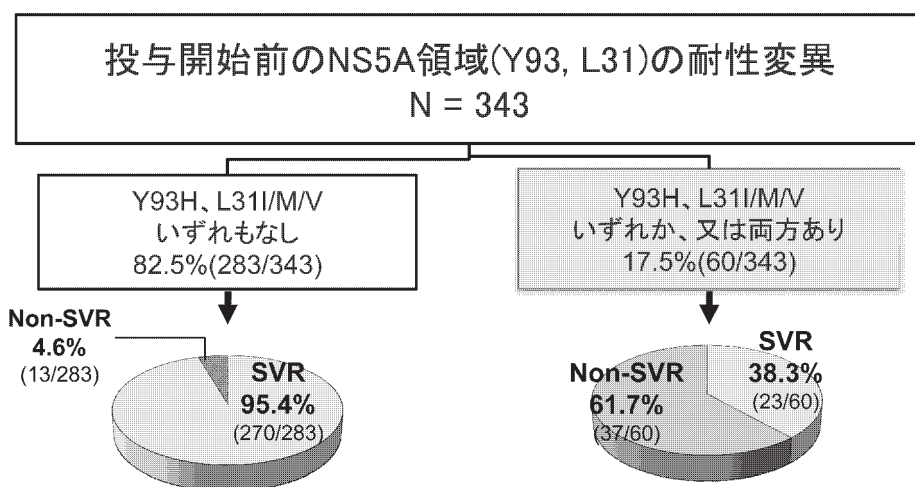


図7 C型肝炎におけるNS5A領域(L31とY93)の耐性変異と治療効果の関連性(国内第3相試験のまとめ)

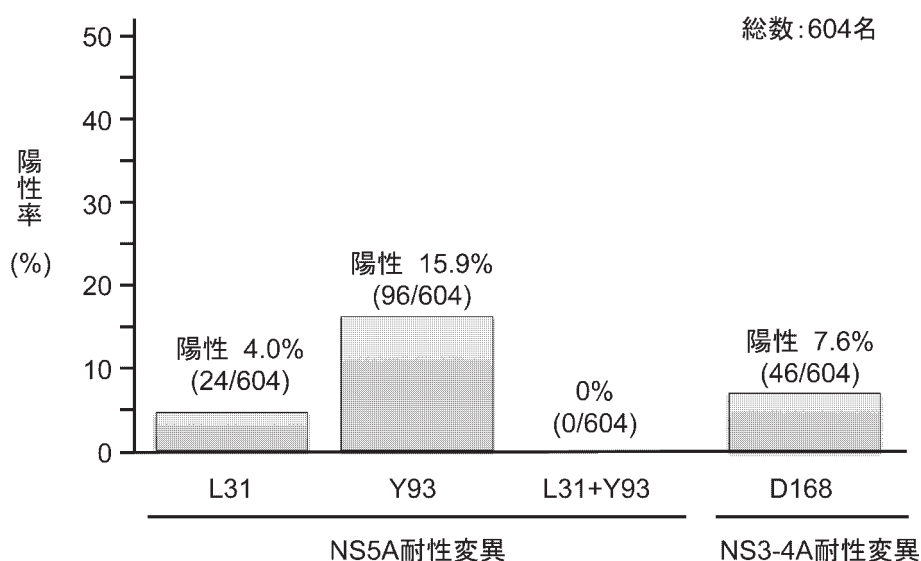


図8 長野県におけるC型慢性肝炎 genotype 1のNS3A-4A, NS5A領域の耐性変異の割合

の時点で604名の登録があり、耐性変異の陽性率はNS3/4AのD168が7.6%、NS5AのL31が4.0%、Y93が15.9%であった(図8)。耐性変異保有者に対しては治療が失敗した場合、多剤耐性変異を保有する可能性が高いため基本的には現時点では治療を見送り、次世代のIFNフリー療法を待つのが望ましい。

B ソフォスブビル

NS5Bポリメラーゼ阻害薬であり、2015年5月末に発売となった。我が国では本薬剤はgenotype 2の患者に対してソフォスブビル(sofosbuvir: SOF) + RBV併用療法12週間で使用可能となった。我々も協力した国内第3相試験のSVR12の結果は未治療群98%、既治療群95%であり、全体で合計96%と高率であった²⁰⁾(図1)。治療適応は慢性肝炎と代償性肝硬

変である。有害事象も軽度なものが多いが、リバビリンによる貧血が10%程度に認められた。腎排泄の薬のため腎機能低下例に投与できないことが唯一の欠点といえる。治療効果も高いが薬価も高く、1錠61,799円である。

C 新規治療薬

今後はgenotype 1の患者には国内第3相臨床試験が終了したNS5A阻害薬(レディパスビル)とNS5Bポリメラーゼ阻害薬(ソフォスブビル)の組合せ、その後もNS3-4Aプロテアーゼ阻害薬+NS5A阻害薬の組合せの新薬が市場に出てくると考えられる。何れもSVR12が95%以上で、しかも、治療期間は短縮された12週である。特にレディパスビルとソフォスブビルは合剤であり、1日1錠となる。国内第3相試験では

治療歴なし、治療歴ありともに100%のSVR12であった²¹⁾。有害事象も軽微なものが多く、さらにHCV排除される患者が増加すると予想される。

V おわりに

C型肝炎の治療はIFN療法からIFNフリーの経口DAAのみの治療へと変わりつつある。したがって、

従来IFNを含む治療法の導入が困難であった高齢者、肝硬変、肝移植後、肝癌治療後、他疾患合併例などに治療適応が拡大していくことが期待される。HCVの撲滅は視野に入ってきたがその後の肝癌発生の抑制が最も重要である。SVR後も厳重に経過観察をして早期に肝癌を発見して適切な治療を行えるようにすることが重要である。

文 献

- 1) Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321: 1494-1500, 1989
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH, Alter HJ: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334: 77-81, 1996
- 4) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E: Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 48: 1753-1760, 2008
- 5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48: 372-380, 2005
- 6) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamiyo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E: Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Infect Dis* 203: 1087-1095, 2011
- 7) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulikowski M, McHutchison JG, Goldstein DB: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461: 399-401, 2009
- 8) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Muller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41: 1100-1104, 2009
- 9) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41: 1105-1109, 2009
- 10) Umemura T, Joshita S, Yoneda S, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E: Serum interleukin (IL)-10 and IL-12 levels and IL28B gene polymorphisms: pretreatment prediction of treatment failure in chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 16: 1073-1080, 2011
- 11) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S,

- Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E: KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol* 75 : 822-826, 2014
- 12) Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, Cheng J, Goedert JJ, Vlahov D, Hilgartner M, Cox S, Little AM, Alexander GJ, Cramp ME, O'Brien SJ, Rosenberg WM, Thomas DL, Carrington M: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 305 : 872-874, 2004
- 13) Knapp S, Warshaw U, Hegazy D, Brackenbury L, Guha IN, Fowell A, Little AM, Alexander GJ, Rosenberg WM, Cramp ME, Khakoo SI: Consistent beneficial effects of killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL3 and group 1 human leukocyte antigen-C following exposure to hepatitis C virus. *Hepatology* 51 : 1168-1175, 2010
- 14) Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E: Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon-alpha and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue Antigens* 83 : 45-48, 2014
- 15) Yoneda S, Umemura T, Joshita S, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E: Serum chemokine levels are associated with the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 41 : 587-593, 2011
- 16) Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 56 : 78-84, 2012
- 17) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S: Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 61 : 219-227, 2014
- 18) Hayashi N, Mobashery N, Izumi N: Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. *J Gastroenterol* 50 : 238-248, 2015
- 19) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2083-2091, 2014
- 20) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsuhashi H, Mizokami M: Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 21 : 762-768, 2014
- 21) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M: 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, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15 : 645-653, 2015

(H 27. 6. 30 受稿)