臨床と研究

C 型肝炎ウイルスに対する新しい治療
――透析患者への適応の可能性を含めて――

泉　並木
武蔵野赤十字病院消化器科

key words：直接抗ウイルス薬，薬剤耐性変異，プロテアーゼ阻害薬，NS5A 阻害薬，C 型慢性肝炎

要　旨

HCV に直接作用する内服抗ウイルス薬が進歩し，9 割で SVR が得られる．治療前に存在する HCV の薬剤耐性変異の測定が適切な薬剤選択に重要である．薬剤相互作用や肝機能悪化など注意点があり，肝臓専門医と連携が必要である．

1　インターフェロンと直接抗ウイルス薬の作用の違い

C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus; HCV）に対して，これまでインターフェロン（IFN）を主体とした治療が行われてきた．IFN は身体の IFN 刺激遺伝子（interferon stimulating gene; ISG））を活性化してウイルス排除（sustained virological response; SVR）を目指すものである．IFN の作用は身体の IL28B 遺伝子多型（SNP）に依存し，奏効する人としない人がいることが特徴である[1]．しかし，いったん ISG が誘導されると，非特異的にウイルス排除が起こる．

近年，HCV に直接作用する直接抗ウイルス薬（direct acting antiviral; DAA）の開発が急速に進歩し，欧米では DAA のみで通常に治療されている．DAA 内服のみで SVR が得られる率が 9 割を超えるようになり，近い将来，経口薬のみで大多数の症例が SVR を獲得できる可能性が高くなってきた．しかし，DAA 内服のみで治療する場合には，治療前に存在する HCV の薬剤耐性変異が治療効果に強い影響があるだけでなく，薬剤相互作用など従来考慮しなくてよかった問題があり，治療薬の選択が重要となっている．

本稿では，最近の C 型肝炎の治療の進歩を紹介しながら，透析患者への応用の可能性について概説する．

2　プロテアーゼ阻害薬とペグ IFN＋リバビリン 3 剤併用治療

わが国では第一世代プロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor; PI）のテラプレビルと第二世代 PI であるシメプレビル，およびバニプレビルが使用されており，それぞれ 24 週間の治療で初回治療の場合には，82～91% の SVR 率が達成されている．とくに IFN が奏効する IL28B が major allele の患者での SVR 率が高い．シメプレビル 3 剤併用治療では，初回治療と前治療でいったん HCVRNA が陰性化した再燃例では大多数の症例で SVR が得られる[2,3]．

透析患者では第一世代 PI のテラプレビルとペグ IFN に，週 3 回 200 mg の少量リバビリンを併用する治療が報告され，4 例中 3 例に SVR が得られている[4]．しかし，テラプレビルは腎機能正常者でも腎障害がでやすいだけでなく，重篤な皮診や貧血などの有害事象があるため使用しにくい．さらにリバビリンが腎障害の場合には，血中濃度が上昇するためきわめて使用しにくい．

第一世代 PI であるボセプレビルについて，透析患者で 400 mg のボセプレビルを 1 回内服した場合の薬物動態が調べられた．腎機能正常者に比較して Cmax は 161% 上昇し，AUC は 149% に上昇したが，t 1/2

Emerging treatment for chronic hepatitis C, including for the patients receiving hemodialysis
Japanese Red Cross Musashino Hospital
Namiki Izumi

はほぼ変わりがなかった[5]．ボセプレビルについては，わが国では治験が行われず使用ができない．

IFN を含む治療では，薬剤耐性の問題が生じにくく，今後の治療への影響が少ない点が強みである．シメプレビルやバニプレビルは，貧血の副作用はペグ IFN とリバビリン 2 剤と同程度であり，副作用が少ないのが特徴である．投与早期に間接型ビリルビンが軽度上昇するが，肝障害によるものではないことが証明されている．しかし，透析患者ではリバビリンがきわめて使用しにくいのが問題点である．そこで透析患者では IFN フリーの治療に期待がかかる．

3　IFN なしの PI と NS5A 阻害剤による治療

2014 年に最初の IFN フリーの治療である PI のアスナプレビルと，NS5A 阻害薬のダクラタスビルの 2 剤併用による 24 週間の治療が，ゲノタイプ 1b 型に対して使用可能になった．わが国で第 3 相の開発治験が行われ，IFN 不適格/不耐用 135 例中 118 例（87.4%）に持続的ウイルス陰性化 SVR が得られ，IFN 無効例 87 例中 70 例（80.5%）が SVR となった[6]．年齢や性，HCV 量や肝硬変の有無では SVR に差がなかったが，治療前に存在する NS5A 阻害薬に対する耐性変異である L31 や Y93 の耐性を有するか否かによって効果が大きく異なっていた（図 1）．すなわち，治療前の HCV が L31M/V や Y93H などの耐性を有していた場合に，SVR 率が低下することが判明した．今後，治療前に耐性変異の有無を調べ，治療薬を選択することが重要である．

さらに，このダクラタスビルとアスナプレビルの治療で不成功となった場合に，HCV が両剤に対する多剤かつ多重耐性を獲得することが判明した．PI であるアスナプレビルに対する耐性は，D168V が最も高頻度に出現する．この D168V は，変異がない wild 株と比較して，PI に対して 700 倍の耐性を獲得することが判明した（図 2（a））[7]．しかし，D168V 変異ウイルスの増殖力は，wild 株よりも低いため，自然経過で wild 型に置き換わり，しだいに検出されなくなると考えられる．

しかし，NS5A 阻害剤のダクラタスビルで治癒しなかった場合には，NS5A 阻害薬に対する高度多重耐性が認められている（図 3）．治療前に Y93H や L31M などの軽度耐性であった HCV は，アスナプレビルとダクラタスビルで治療不成功となった場合には，L31，Q54，Y93 の三重耐性が獲得される．この三重耐性は，wild 株に比較して NS5A 阻害薬に対して 12,000 倍の耐性強度を獲得するばかりでなく，増殖力も wild 株の 2 倍程度高い（図 2（b））[8]．すなわち，高度多重耐性となった NS5A 阻害薬耐性 HCV は，自然経過では消失せず，wild 株よりも長く血中に存在し続けることを意味している．

したがって，日本肝臓学会 C 型肝炎診療ガイドラインのゲノタイプ 1b 型に対する治療指針では，IFN が不適応の場合に治療前に薬剤耐性変異を有している場合には，原則アスナプレビルとダクラタスビルを投

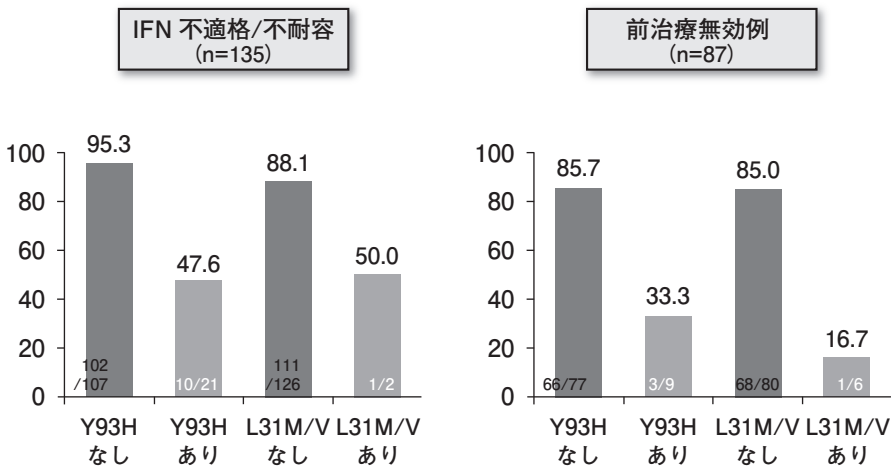


図 1　ダクラタスビル＋アスナプレビルによる治療効果（SVR 率）と治療前に存在する薬剤耐性変異の関連

IFN 不適格例でも IFN 無効例でも，治療前に Y93 や L31 に薬剤耐性が認められた場合には，SVR 率が著明に低下していた．（文献 6 より引用）

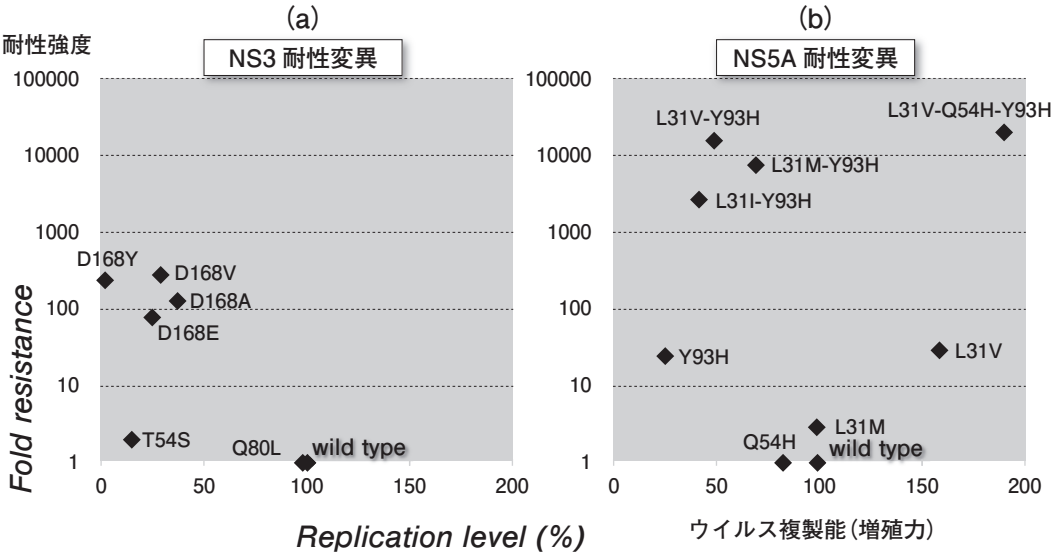


図 2　プロテアーゼ阻害薬と NS5A 阻害薬の耐性変異ウイルスの耐性強度と増殖能の関連

（a）PI 阻害薬耐性である D168V 変異は，wild に比較して 700 倍の耐性強度を示すが，増殖力は wild よりも弱い．（b）NS5A 阻害薬耐性である L31，Q54，Y93 の三重耐性ウイルスは，wild に比較して 12,000 倍の耐性強度を示し，増殖力も wild の 2 倍程度を示しているため，自然経過で wild に置き換わることはない．（文献 7 より引用）

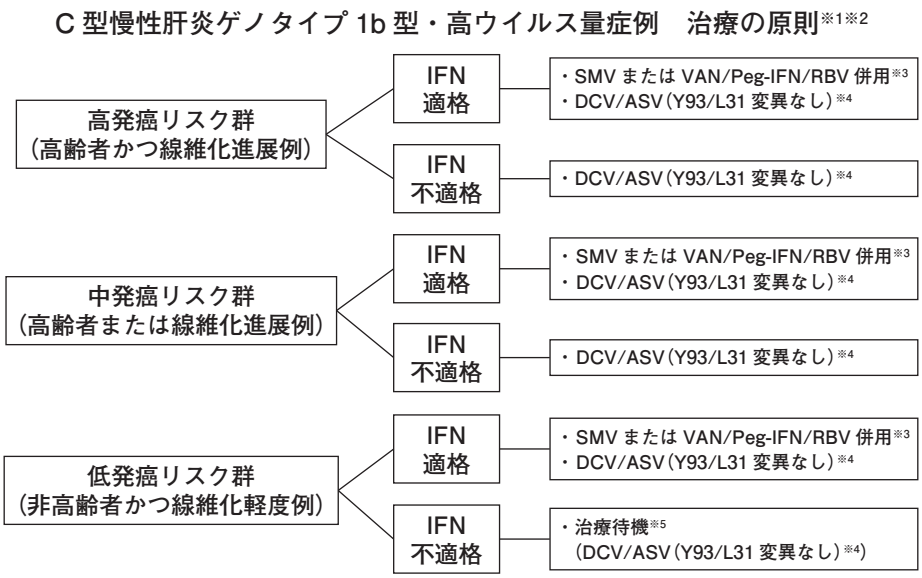
Treatment Group	治療前		Non-SVR Virologic failure 時	
	NS5A	NS3	NS5A	NS3
Interferon-Ineligible/Intolerant	L31M（n=1） Y93Y/H（n=6） Y93H（n=5）	D168E（n=1）	L28M-R30Q-L31I-Y93H（n=1） L28M-R30Q-Y93H（n=1） L28M-R30Q（n=1） R30Q-L31M-P58S-Y93H（n=1） L31M/V（n=1） L31I-Y93H（n=1） L31M-Y93H（n=1） L31M-Q54H-Y93H（n=5） L31V-Y93H（n=5）	V36G, T54S, Q80L, D168E（n=1） T54S（n=1） N77S, Q80L, D168E（n=1） S122G（n=2） D168E/T/V/Y（n=8） Q80L, D168V（n=1） S122G, D168E（n=1） No variant（n=2）
	NS5A シングル⇒NS5A ダブル・トリプル and NS3 多重変異			
Subtotal	n=12　1 か所変異	n=1	n=17　主に 2〜3 か所変異	n=17
Nonresponder	L31M（n=4） Y93Y/H（n=3） Y93H（n=2） L31V-Y93H（n=1）		L28M-R30H-Q54H-Y93H（n=1） L28M-R30Q-Y93H（n=1） L31M-Y93H（n=3） L31M-Y93N（n=1） L31M-Q54H-Y93H（n=1） L31M-Q54Y-Y93H（n=1） L31V-Y93H（n=3） L31V-Q54H-Y93H（n=5） ΔP32（n=1）	N77S, S122G, R155Q（n=1） V78A, D168T（n=1） D168E/V/Y（n=9） Q80L, D168V（n=1） Q80L, S122G, D168A（n=1） S122G,D168E/T/V/Y（n=4）
Subtotal	n=10　1 例以外 1 か所変異　n=0		n=17　主に 2〜3 か所変異	n=17
TOTAL	n=22	n=1	n=34	n=34

図 3　治療前に存在する PI と NS5A 阻害薬耐性と治療不成功の場合にみられる HCV の耐性変異

治療前には 1 カ所変異が多いが，治療不成功となった場合には，二重，三重耐性となっている．（文献 6 より作製）

与せず治療待機が勧められている（図 4）．

透析患者については，投与できるかどうかの明確な文献はなく，今後の重要な検討課題である[9]．12 例の透析患者について，ダクラタスビル 60 mg を 1 日 1 回内服して，血中濃度が調べられている．ダクラタスビルの AUC は腎障害患者で上昇し，クレアチニンクリアランス（Ccr）が 60 mL/min であれば AUC は 1.18 倍，30 mL/min の場合には，1.39 倍，Ccr が 15 mL/min の場合には AUC が 1.51 倍に上昇することが示されている[10]．しかし，この程度の上昇は正常値の範囲内であり，副作用のリスクが高くなる可能性は低い．したがってダクラタスビルは，腎障害を有する症例や末期腎不全症例では，投与量を減らさずに治療ができると考えられる．



※1 治療法の選択においては，IFN-based therapy には発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する．
※2 IFN 不適格例には前治療（IFN（+RBV））の副作用中止例を含む．
※3 前治療（Peg-IFN（IFN）/RBV）で null response が判明している場合は，原則として選択肢としない．
※4 DCV/ASV 治療前には，極力 Y93/L31 変異を測定し，変異がないことを確認する．前治療が SMV または VAN/Peg-IFN/RBV の場合，さらに D168 変異を測定し，D168 変異がないことを確認する．Y93/L31 変異あるいは D168 変異がある場合，治療待機を含めた治療方針を考慮する．即ち，治療待機の場合 の発癌リスクならびに変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する．また，DCV/ASV 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては，現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる．

図 4　日本肝臓学会によるゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎に対する治療ガイドライン
C 型肝炎患者は高発癌，中発癌，低発癌リスクに分け，IFN が可能か否かで選択肢が異なる．ダクラタスビル＋アスナプレビル治療を行う場合には，治療前に NS5A 阻害薬に対する耐性である Y93 と L31 を測定して，薬剤耐性がない場合に，この治療を勧めている．（日本肝臓学会ホームページより）

一方，アスナプレビルの血中濃度が腎機能障害を有する症例に対して検討されている．Ccr が 90 mL/min 以上の腎機能正常者 12 例と，血液透析を受けている末期腎不全 12 例にアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与し，7 日間の経口投与による血中濃度の推移が検討された．AUC は末期腎不全症例のほうが腎機能正常者に比較して低く，7 日目の Tmax の中央値は 1.5 時間であり，終末相消失半減期の平均値も腎機能正常者と差がなかったため，末期腎不全や透析患者でも使用可能と考えられる[11]．

したがって，ダクラタスビルとアスナプレビルの組み合わせは透析患者の治療に用いることができると考えられる．しかし，この薬剤には不整脈治療薬やジゴキシン，てんかん薬やクラリスロマイシンなど併用禁忌薬が多数あることを十分注意すべきである．また，治療中に ALT が上昇する例が 10% 程度にみられるため，投与中は肝機能をこまめに測定する必要がある．また，発熱や黄疸などの副作用も報告されているため，肝臓専門医と情報共有して治療にあたるべきと思われる．

4　NS5A 阻害薬とポリメラーゼ阻害薬の併用

ポリメラーゼ阻害薬には，核酸型と非核酸型がある．このうち，核酸型であるソフォスブビルの開発が進んでいる．わが国でゲノタイプ 1 型 C 型肝炎に対して，ソフォスブビルと NS5A 阻害薬のレディパスビルを合剤にした DAA による 12 週間治療の成績が報告され，初回治療でリバビリンを含む治療で 3 例に SVR が得られなかったのみで，他の全例で SVR が得られた（図 5）[12]．治療前に Y93H を含む NS5A 阻害薬の耐性変異を有する例がみられたが，ほぼ全例で耐性を克服できて SVR が得られている．

ソフォスブビルとリバビリン併用 12 週間の治療でゲノタイプ 2 型の治験が行われ，140 例中 135 例で SVR が得られたため[13]，今後有望な治療薬といえる．核酸型ポリメラーゼ阻害薬では，治療前に存在する耐性変異の影響は受けず，有害事象もほとんどなかったため，今後わが国で期待される．ソフォスブビルは耐性変異が生じにくく，治療前には薬剤耐性変異が存在しないことが確認されており，将来わが国の治療薬の主流になると考えられる．しかし，ソフォスブビルは，eGFR が 30 mL/min 未満の症例には使用できないため，

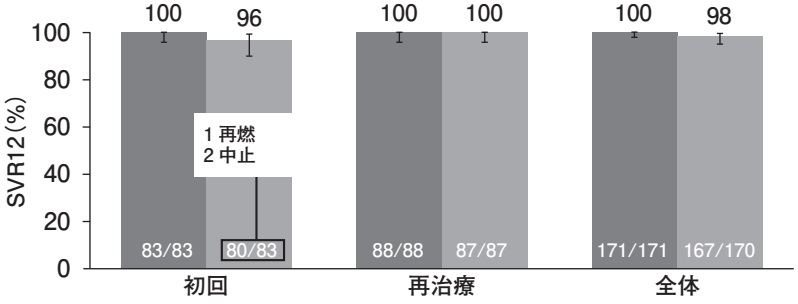


図 5　わが国のゲノタイプ 1b 型に対する，レディパスビル＋ソフォスブビルによる，12 週間治療による SVR

初回治療でリバビリン無と再治療のリバビリン有と無で全例 SVR を達成していた．初回治療のリバビリン有 3 例のみが再燃していた．（文献 12 より引用）

透析患者では投与できない．

5　リトナビルをブーストした新たな PI と NS5A 阻害薬による治療

PI のパリタプレビルと NS5A 阻害薬オンビタスビルの開発治験が行われている．PI の活性を向上させるためリトナビルを加えると SVR 率は 99% である[14]．わが国でも開発治験の成績が報告され，12 週間の治療で SVR が 88.9%～100% の症例に認められている[15]．オンビタスビルやパリタプレビルは腎障害時の血中濃度には影響が少ないため，透析患者では有望な治療薬になると期待されるが，リトナビルが入るとさまざまな薬剤の相互作用があるため，治療期間中の併用禁忌薬には十分な注意が必要となる．

文　献

1）Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet, 10; 1105–1109, 2009.

2）Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. : Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan. CONCERTO-1, a phase III trial. J Hepatol, 61; 219–227, 2014.

3）Izumi N, Hayashi N, Kumada H, 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, 49; 941–953, 2014.

4）Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, et al. : Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? J Clin Virol, 56; 146–149, 2013.

5）Treitel M, Marbury T, Preston RA, et al. : Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. Clin Phamacokinet, 51; 619–628, 2012.

6）Kumada H, Suzuki Y, et al. : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology, 59; 2083–2091, 2014.

7）McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. : Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. Antimicrob Agents Chemother, 56; 3670–3681, 2012.

8）Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. : Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in vitro replicon. Antimicorb Agents Chemother, 54; 3641–3650, 2010.

9）Azmi AN, Tan SS, Mohamed R : Hepatitis C and kidney disease : An overview and approach to management. World J Hepatol, 27; 78–92, 2015.

10）Garimella T, Wang R, Luo WL, et al. : Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. Antivir Ther, in press 2015 Feb 5. Doi: 10.3851/IMP2941.

11）アスナプレビル治験実施計画書

12）Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. : Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin 12 weeks in treatment-naive and previous treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Infect Dis, 2015 in press. Apr 8. Pi; S1473-3099(15)70099-X. doi : 10 1016/S1473-3099(15)70099-X

13）Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. : 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.

14）Poordad F, Hezode C, et al. : TURQUOISE-II : SVR12 rates of 92–96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/R/ABT-267 and ABT-333 plus ribavirin（3D+RBV）. J Hepatol, 60; S5, 2014.

15）Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, et al. : Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir / paritaprevir / ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. Hepatology, 61; 1523–1532, 2015.