

# DAA再治療による C型慢性肝炎、 代償性肝硬変の治療

高口浩一

香川県立中央病院 副院長

C型慢性肝炎、代償性肝硬変の治療は、日本では2014年に使用可能となったインターフェロン(IFN)フリーの直接的抗ウイルス剤(DAA)内服薬であるダクラタスビル(DCV)、アスナプレビル(ASV)によって副作用なく治療ができるようになり、その治療効果も高率となった<sup>1)</sup>。その後多くのDAAが開発され、現在ではほぼ99%以上の患者にウイルス学的治癒(SVR)が得られるようになった。

当初は既存のDAA治療薬によりC型肝炎ウイルス(HCV)に耐性変異が起こり、多剤耐性ウイルスの発生が懸念されていた。しかしながらDAA治療不成功例においても、2017年に使用可能となったグレカプレビル/ピブレンタスビル(GLE/PIB)と、2019年に承認されたソホスブビル/ベルパタスビル/リバビリン(SOF/VEL/R)併用療法により、特定の変異を持ったウイルス以外は、ほぼすべてのC型肝炎ウイルス感染者が治癒することが証明されつつある。

今回、現在までに発表されたデータをもとにDAA再治療によるC型慢性肝炎・代償性肝硬変患者の治療成績と治療時の注意点を述べたい。

## はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症であるC型慢性肝炎、代償性肝硬変の治療の変遷としては、1992年のインターフェロン(IFN)単独療法から2006年ペグインターフェロン(PEGIFN)リバビリン(RBV)併用療法時代には50%程度までの持続的ウイルス陰性化(SVR)率であった。その後ウイルスに直接作用するDirect Antivirus agent

(DAA)とPEGIFN+RBVの組み合わせにより90%程度までSVRが得られるようになったが、副作用が強く高齢者や女性では治療困難例が多く、その治療効果は満足できるものではなかった。

2014年に使用可能となったIFN-フリーのDAAでNS5A阻害薬であるダクラタスビル(DCV)とNS3阻害薬であるアスナプレビル(ASV)が使用できるようになり、副作用が激減しこれまで使用できなかった高齢の

患者や貧血、腎機能障害のあるC型肝炎・代償性肝硬変患者にも使用できるようになった<sup>1)</sup>。臨床試験の結果では治療効果は85%であったが、その後にC型肝炎ウイルスの非構造蛋白であるNS3/4のD168、NS5領域のL31、Y93の変異があると治療効果が落ちることが判明し、両部の変異があるHCVを持つ患者には投与しなくなり治療効果は上昇した。その後も新たなDAAが開発され、現在ではDAA治療歴のない患者ではほぼ100%近い患者にSVRが得られるようになった。

当初は既存のDAA治療薬によりHCVに耐性変異が起こり、多剤耐性ウイルスの発生が懸念されていた。しかしながらDAA治療不成功例においても、2017年に使用可能となったNS3阻害薬+NS5A阻害薬の合剤であるグレカプレビル/ピブレンタスビル(GLE/PIB)と、2019年に承認されたNS5B核酸アナログ製剤+NS5A阻害薬+リバビリンであるソホスブビル/ベルパタスビル/リバビリン(SOF/VEL/RBV)療法により、ほぼすべての1型、2型のC型肝炎ウイルス感染者が治癒することが報告されている<sup>4)</sup>。

## DAA治療の変遷と変異ウイルスの出現

わが国で最初に認可されたDAA治療であるDCV/ASV治療では、genotype 1の患者でHCV非構造蛋白であるNS3/4AとNS5Aの部位に薬剤耐性変化(resistance-associated substitutions: RASs)があると治療効果が落ちると言われていた。とくにNS5A領域のL31-RASとY93-RASがあると、NS3阻害薬+NS5A阻害薬の組み合わせであるDCV/ASVは治療効果が60%程度しかSVR12が得られず、治療失敗例においてはのちに問題となる32-delの変異が起こり、既存のNS5A阻害薬ではすべて無効な変異の原因となった<sup>1)</sup>。

その後に開発されたNS5B阻害薬+NS5A阻害薬の合剤であるソホスブビル/レジパスビル(SOF/LDV)は、これらの変異があっても効くとの報告があり、多くのL31,Y93変異を持った患者の多くに使用されたが、Y93の変異のある患者で治療効果が落ちるとの報告がなされている<sup>2,3)</sup>。その後に発売されたNS3阻害薬+NS5A阻害薬の組み合わせであるエルバスビル/グラズプレビル

(EBR/GZR)も、L31,Y93の両方に変異のある患者では治療効果が落ちることが報告され<sup>10)</sup>、NS5A領域の変異のある患者さんへの治療効果が高いDAAの開発が待たれていた。

2017年に発売されたNS3阻害薬+NS5A阻害薬GLE/PIBは、これらの変異があっても治療効果が変わらないとの報告が治験のデータで出されており、またgenotype 1型だけでなく2型や、IFNフリーDAA前治療不成功例でも治療効果が期待できることが報告され、全世界で使用されるようになった<sup>4)</sup>。

現在、日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドライン(第7版)によると、**図1**のように慢性肝炎・代償性肝硬変(IFNフリーDAA前治療不成功例)においては、IFNフリーDAAによる前治療を行い不成功となった例ではL31やY93以外にP32欠失やA92など多彩な変異が出現する。とくにP32欠失はNS5A阻害薬に対して強い耐性を示し、P32欠失以外の変異も治療効果低下に関与する可能性がある。したがって、DAA前治療不成功例に対する再治療を検討する際には、NS3ならびにNS5A領域の薬剤耐性変異、とくにP32欠失の有無を測定した上で、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることが推奨されている。また非代償性肝硬変に対するGLE/PIB治療の安全性と有効性は確認されていない。RBV投与は禁忌であることからSOF/VEL+RBVも投与すべきではないとのことである、と記載されている。

国内臨床試験におけるNS3阻害薬+NS5A阻害薬治療不成功例に対するGLE/PIB再治療の著効率は、約9割であったが少数例であったため、治療前の薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響については、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある<sup>4)</sup>。GLE/PIB12週治療不成功例に対してはSOF/VEL+RBV24週、SOF/VEL+RBV24週不成功例に対してはGLE/PIB12週が治療選択肢となるが、臨床試験においても実臨床においてもその有効性は確認されておらず、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する、となっている。

GLE/PIBの、実臨床での治療成績を示す。

我々は、全国28施設で2017年11月から2018年12月末までにGLE/PIBを投与されたC型慢性肝炎、代償性肝硬変1,190例のうち、genotype 1,2で以前にIFNフリー