



2023年6月12日放送

「B型肝炎の新規抗ウイルス薬」

国立病院機構長崎医療センター 院長 八橋 弘

B型肝炎に対して、現在使用されている薬剤と新規抗ウイルス薬の開発状況についてご紹介したいと思います。

B型肝炎

まずB型肝炎とは、どのような病気でどのように診断されているのか簡単にご説明します。B型肝炎ウイルスが作るタンパク質の中で、ウイルスの表面抗原であるHBs抗原が血液中に6ヶ月間以上検出された人をHBVキャリアと呼んでいます。HBs抗原陽性例とはB型肝炎ウイルスが肝臓内で持続的に増殖している人になります。B型慢性肝炎の方も広義的にはHBVキャリアに含まれますが、狭義的には、HBs抗原持続陽性でALT値が異常の方をB型慢性肝炎、HBs抗原持続陽性でALT値が持続正常の方をHBVキャリアとして使い分けています。

我が国には約100万人のHBキャリアが存在するというふうに言われています。また年間2000人から3000人の方がB型肝炎感染関連の肝臓で死亡していると推定されています。

B型肝炎の診断と疫学

HBs抗原陽性が6か月間以上持続陽性の者をHBVキャリアと呼ぶ。

B型慢性肝炎も広義的にはHBVキャリアの範疇に属するが、一般的には

HBs抗原陽性ALT値異常者をB型慢性肝炎、
HBs抗原陽性ALT値持続正常者をHBVキャリア（狭義）
として使い分けている。

わが国には

約100万人のHBVキャリアが存在する
年間約2000-3000人がHBV関連肝臓で死亡と推定される。

肝臓のがん

国立がん研究センター

診断される数 (2019年)	38,312例 (男性26,163例、女性12,148例)
死亡数 (2020年)	24,839人 (男性16,271人、女性8,568人)

B型慢性肝炎の治療薬

次にB型慢性肝炎の治療薬についてご紹介します。現在使用されているB型肝炎の治

療薬は大きく2種類にわかれます。まず一つは、注射薬であるインターフェロンというお薬です。インターフェロンは、生体がウイルス感染時に体内から誘導される内因性のサイトカインのひとつです。インターフェロンは、C型肝炎の治療薬として多くのC型慢性肝炎患者さんに使われてきましたが、B型慢性肝炎にも効果を発揮します。B型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、我が国では1986年にベータインターフェロンが使用可能となりました。その後1988年にはアルファインターフェロンが使用可能となりました。しかし、これらの従来型のインターフェロンは、効果に持続性がないことから二、三日に1回の間隔で投与を繰り返す必要がありました。また発熱や倦怠感などの副作用の出現頻度も高いことなど、使用しにくい側面もありました。そこで開発されたものがペグ化されたインターフェロン、ペグインターフェロンです。

B型慢性肝炎の治療薬剤の種類	
1.インターフェロン (IFN)	2.核酸アナログ製剤、抗ウイルス剤
1-1.従来型IFN (2-3日に1回投与) βIFN1986年から αIFN1988年から	2-1.ラミブジン (LAM) (2000年11月から) 2-2.アデホビル (ADV) (2004年11月から)
1-2.Peg-IFN (週1回投与) 2011年9月から	2-3.エンテカビル(ETV) (2006年9月から) 2-4.テノホビル(TDF) (2014年5月から) 2-5.テノホビル(TAF) (2017年2月から)

高分子の蛋白が結合したペグインターフェロンは1回の投与で抗ウイルス効果が1週間以上持続します。また副作用も従来型のインターフェロンに比較して軽減しています。ペグインターフェロンは2011年から使用可能となりました。B型慢性肝炎のインターフェロン治療の主流は、現在、このペグインターフェロンとなっています。

核酸アナログ製剤

一方、B型慢性肝炎の主な治療薬のもうひとつは、内服薬である核酸アナログ製剤になります。現在、B型慢性肝炎患者やB型肝炎肝硬変患者に対する抗ウイルス治療薬として、この核酸アナログ製剤が多くの患者さんに使用されています。B型肝炎ウイルスの増殖の過程には、HIVいわゆるエイズウイルスと同様にRNAからDNAを作る逆転写のプロセスがあります。ラミブジンという核酸アナログ製剤は、もともとはHIV感染の患者さんの治療薬として使用されていましたが、偶然HIVとHBVの重複感染例に使用したところ、B型慢性肝炎にも効果があることが明らかとなりました。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤は、2000年からラミブジンが使われるようになりました。しかし、ラミブジンというお薬は1年間ほど使用すると、薬の効果が効きにくくなる薬剤耐性の問題があり、その発生頻度も少なくないということが明らかとなりました。その薬剤耐性ウイ

ルスに対しては、ラミブジンにアデホビルという核酸アナログ製剤を併用追加するという方法で、肝炎をコントロールしてきました。アデホビルは 2004 年から使用可能となっています。

2006 年にエンテカビルという薬が使用可能となりました。エンテカビルの特徴は、ラミブジンと比較して薬剤耐性の出現頻度が低いということであり、単剤投与で数年にわたって抗ウイルス効果を示します。そして 2014 年からテノホビルという薬が使用可能となりました。テノホビルの特徴として、初回投与例では薬剤耐性の報告がないこと、HBs 抗原を低下させる力がエンテカビルよりも強いことが確認されています。また海外の報告によると、エンテカビルよりもテノホビルの方が肝がんの発生抑止効果が強いことが報告されています。ただし、テノホビルは、長期間使用することで、腎機能障害や骨障害をおこす副作用があることが問題となりました。そこで 2017 年には、テノホビルのプロドラックで TAF という薬が開発され使用可能となりました。TAF は、肝臓内に到達した後に抗ウイルス効果が発揮されるようにデザインされています。TAF は、テノホビルという薬の効果を持ちながら、テノホビルの副作用を軽減させたお薬です。

現在使用されている核酸アナログ製剤は、エンテカビル、テノホビル、TAF の 3 種類になります。3 つの薬の違いをまとめると、エンテカビルは空腹時に服用しないと薬の体内への吸収が低下することが確認されていますが、テノホビルや TAF は食事の影響を受けることがないことから、1 日のうちでいつでも服用できます。耐性ウイルスの出現頻度は、エンテカビルでは 3 年間に 3.3% 出現すると報告されていますが、テノホビル、TAF の初回投与例では、今まで耐性ウイルスの出現の報告はありません。腎臓と骨への影響に関しては、

エンテカビルは腎機能低下例では服用量を減らすなどの調節が必要となります。またテノホビルの長期使用では腎機能障害や骨障害などの副作用が問題となりますが、TAF は

3つの核酸アナログ製剤の特徴の比較 (著者作成)			
	エンテカビル (ETV)	テノホビル (TDF)	テノホビル (TAF)
食事の影響	有り	無し	無し
耐性ウイルス出現頻度	3.3%/3年	報告なし	報告なし
腎と骨への影響	腎機能障害者では容量調整必要	腎機能障害、骨障害の副作用の可能性あり	腎、骨への影響が小さい
妊婦への安全性	妊婦への投与の安全性確立していない (カテゴリーC)	妊婦に投与可能 (カテゴリーB)	妊婦に投与可能 (海外) 国内では推奨されていない
HBs抗原量の低下 発癌抑止効果 (海外)	++	<	+++

それらの副作用が軽減されています。妊婦や胎児への安全性については、テノホビルは多くの妊婦への投与経験があることから妊婦にも使用可能とされています。また HBs 抗原量の低下作用や肝がん抑止効果については、エンテカビルよりもテノホビルの方が強いと考えられています。診療の現場では、これらの3つの薬剤の違いや特徴を総合的に判断した上で、どのような患者さんに対して、どのお薬を使用するのか、決めています。

新規直接作用型抗ウイルス剤及び免疫調節薬の開発の動向

これらの薬剤を用いても、HBs 抗原は多くの場合、持続陽性となり、また肝がんへの進展を完全に阻止できないことから、新たな治療法の開発が求められています。最後に、B型慢性肝炎に対する新規の直接作用型抗ウイルス剤及び免疫調節薬の開発の動向についてご紹介します。

現在、新しい多くの治療薬候補が世界中で開発されています。HBV 感染複製を標的とした抗ウイルス薬として、(1) HBV 侵入阻害薬、(2) コアタンパク質のキャプシド集合阻害剤、(3) HBV RNA 標的薬、(4) HBs 抗原放出阻害薬などがあります。

(1) HBV 侵入阻害薬

HBV 侵入阻害薬としては、主に HBV の感染受容体であるナトリウム依存性胆汁酸輸送担体 (NTCP) を標的とした開発が行われています。Bulevirtide (ブレヴィタイド) は HBs 抗原の受容体結合領域を模倣した 47 アミノ酸からなるペプチドで、NTCP と結合することにより強力な HBV 感染阻害効果を示します。Bulevirtide (ブレヴィタイド) は、ウイルス粒子に HBs 抗原を持つ D 型肝炎ウイルスに対する治療薬として 2020 年に欧州において条件付きで承認されました。B 型肝炎に対しては臨床第 II 相試験が欧米を中心に行われています。

2) コアタンパク質のキャプシド集合阻害剤

コアタンパク質は、ウイルスの構成成分としてだけでなく、ウイルスゲノム複製や核内複製鋳型 cccDNA の機能制御など HBV 生活環において重要な役割を果たしています。コアタンパク質のキャプシド集合阻害剤はコアタンパク質に直接結合することにより抗ウイルス効果を発揮することから世界で臨床開発が進行しています。

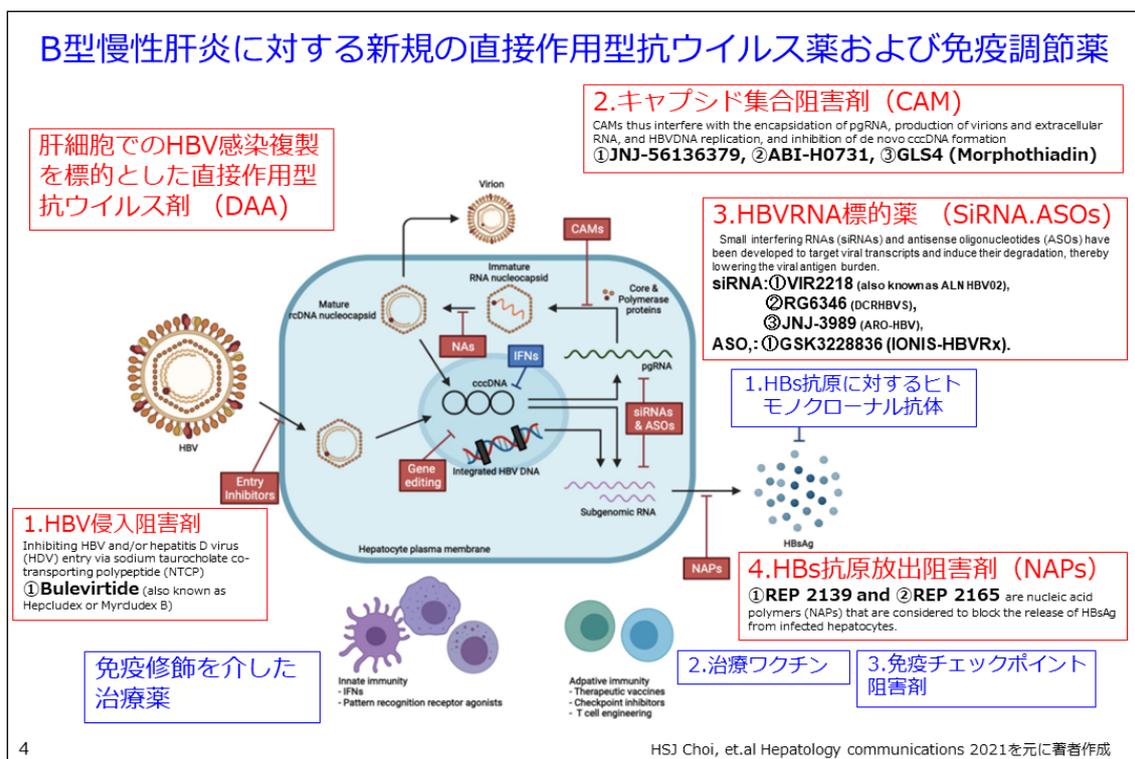
(3) HBV RNA 標的薬

HBV RNA の分解を促進する薬剤として、RNA 干渉薬 (siRNA) やアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASOs) などの核酸薬があります。HBV RNA に特異的な配列を認識するアンチセンスオリゴヌクレオチドである Bepirovirsen (ベピロビルセン) は、臨床第 II 相試験において HBs 抗原低下の有効性が報告されました。

(4) HBs 抗原放出阻害薬

核酸ポリマーは様々なウイルスに対して抗ウイルス効果を持ち、HBV に対しては HBs 抗原放出阻害が重要な標的と考えられています。REP2139 は 40 塩基からなる修飾核酸ポリマーであり、欧州で臨床第 II 相試験が行われています。

免疫修飾を介した候補薬としては、1. HBs 抗原に対するヒトモノクローナル抗体、2. 治療ワクチン、3. 免疫チェックポイント阻害薬 などがあり、開発試験が進行しています。



以上、B型肝炎に対して現在使用されている薬剤と新規抗ウイルス薬の開発状況についてご紹介しました。

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。