

医薬ジャーナル

Medicine and Drug Journal

新薬展望

2016

増刊号

Vol.52
S-1 2016

第I部 創薬と育薬

第II部 注目の新薬

第III部 治療における最近の
新薬の位置付け〈薬効別〉
～新薬の広場～

新薬展望 2016

第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

抗ウイルス薬

坂本 穰*・榎本 信幸**

第Ⅲ部

抗ウイルス薬は、ウイルスや機能分子の構造解析の結果、新しい薬剤が開発されている。2015年の新薬では、抗HCV（C型肝炎ウイルス）薬と抗HIV（ヒト免疫不全ウイルス）薬が注目される。特に抗HCV薬開発の進歩は著しく、わが国では半年から1年の間隔で新薬が上市され、その著しい治療効果と安全性、利便性から、治療の第一選択薬をはじめとして、治療方針が大きく様変わりしている。一方、抗HIV薬では、治療の中心は1日1回1錠のSingle Tablet Regimen (STR) であり、2015年も新薬が上市された。

■キーワード：DAA、ソバルディ® 錠、ハーボニー® 配合錠、ヴィキラックス® 配合錠、STR、トリーメク® 配合錠

1 はじめに

わが国で2015年に認可された抗ウイルス薬には、抗HCV（Hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス）薬と抗HIV（Human immune deficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス）薬がある。前者では、ソバルディ® 錠、ハーボニー® 配合錠、ヴィキラックス® 配合錠が、後者にはトリーメク® 配合錠がある。

C型肝炎治療薬は、HCVの機能分子の構造解析¹⁾より、直接作用型抗ウイルス剤（Direct acting antivirals：DAAs）の開発が進んでいる。このうち、HCVのN3/4プロテアーゼ阻害剤の開発が最も早く、これに次いでNS5A蛋白阻害剤や、NS5B領域にコードされるポリメラーゼを阻害するポリメラーゼ阻害剤が開発された。プロテアーゼ阻害剤は、当初インターフェロン（IFN）とリバビリン（RBV）との併用で用いられたが、わが国ではアスナプレビル（スンペプラ®）が、NS5A阻害

剤のダクラタスビル（ダクルインザ®）との併用で、はじめてのIFNフリーの治療²⁾として2014年に認可された。2015年には、ポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビル（ソバルディ®）が、RBVとの併用で2型のC型肝炎に認可され、ソホスブビルとNS5A阻害剤のレジバシルとの合剤であるハーボニー® 配合錠が、1型のC型肝炎に認可された。また、プロテアーゼ阻害剤のバリタプレビルとNS5A阻害剤のオムビタスビルの合剤である、ヴィキラックス® 配合錠も1型のC型肝炎に認可された。

一方、HIVに対する薬剤は、インテグラーゼ阻害剤が開発され、広く用いられている。すなわち、ウイルスDNAが宿主細胞に組み込まれる際に作動する酵素を阻害する薬剤で、他剤との薬剤相互作用や副作用も少なく、安全性が高い。これまで、ラルテグラルビル（アイセントレス®）、ドルテグラルビル（テビケイ®）のほかに、テノホビルとエムトリシタピンとの合剤で、スタリビルド® 配合

*山梨大学医学部附属病院肝疾患センター・センター長/准教授（さかもと・みのる）

**山梨大学大学院総合研究部・医学部内科学講座第1教室・教授（えのもと・のぶゆき）

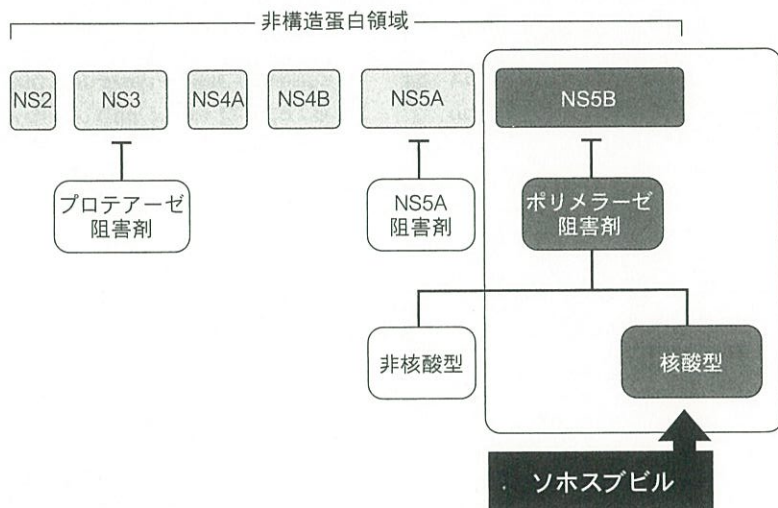


図1 HCV ゲノムの構造と DAAs

DAA には、プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤があり、ポリメラーゼ阻害剤はさらに核酸型と非核酸型に分類される。ソホスブビルは核酸型のポリメラーゼ阻害剤である。

HCV : C型肝炎ウイルス

DAAs : direct acting antivirals

(文献3より改変)

錠が上市されていたが、ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの合剤であるトリメク® 配合錠が発売された。

2 C型肝炎治療薬

1) ソホスブビル(ソバルディ®)

ソホスブビルは、HCV RNA 合成を阻害する核酸型ポリメラーゼ阻害剤である。(図1)³⁾。これまでポリメラーゼ阻害剤は、核酸型と非核酸型の薬剤が開発されていたが、世界で初めて開発したのが本剤である。すなわち、ソホスブビルの活性代謝物は、ヌクレオチド類似物質(アナログ)として伸長 RNA 鎖に組み込まれることで、それ以上の RNA 鎖の伸長を停止する。(図2)³⁾。この薬剤作用機序は chain terminator と呼ばれる直接 HCV RNA 合成を阻害であることから、ウイルス

の薬剤耐性変異生じにくく、HCV の遺伝子型に関わらず有効であることが特徴である⁴⁾。

わが国では、まず2型の HCV 感染による慢性肝炎および代償性肝硬変に認可された。用法・用量は、RBV を添付文書に従い体重に応じて 400 ~ 1,000mg 併用し、12 週間経口投与する。この際のソホスブビルは 400mg 錠、1日1回投与である。食事の影響はないため、投与時期に制限はない。しかし、腎機能悪化例 (eGFR [推算糸球体濾過量] < 30mL/分/1.73m²) または透析を必要とする腎不全の患者は禁忌である。

国内第Ⅲ相開発試験の治療効果は極めて高く、治療終了 12 週間後のウイルス排除 (SVR:sustained viral response) 率は、実に 96.4% であった。(図3)^{5) 6)}。この成績は前治療効果や代償性肝硬変の有無によらず、どの集団においても極め

HCV : Hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス), HIV : Human immune deficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)
 DAAs : direct acting antivirals (直接作用型抗ウイルス剤), IFN : インターフェロン, RBV : リバビリン
 SVR : sustained viral response (ウイルス排除)

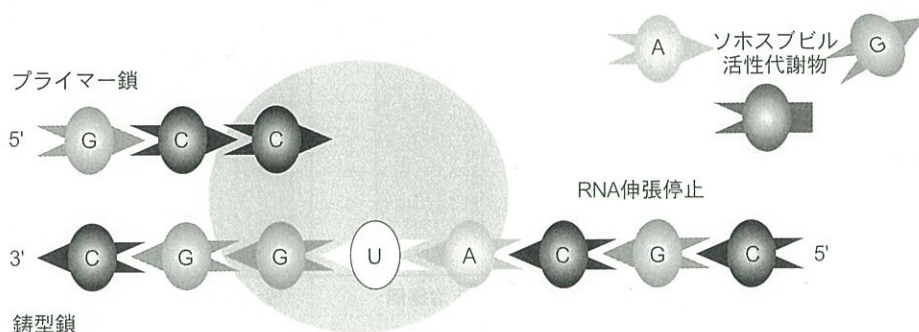


図2 HCV RNAの伸長に対するソホスブビルの阻害作用

核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤は、HCV RNA 鎖にヌクレオチドの代わりに組み込まれて RNA の伸長を停止することにより、直接的にウイルスの複製を阻害する。そのため、ヒトにおいて耐性が発生する頻度は非常に低いと考えられる。

(文献3より改変)

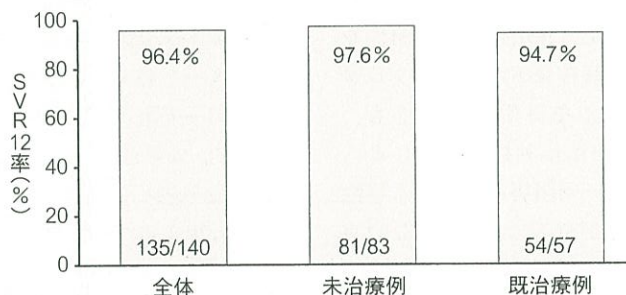


図3 ソホスブビルとリバビリン併用治療後の SVR12 率

ソホスブビルとリバビリン併用 12 週間治療の治療終了 12 週後のウイルス排除率 (SVR12) は、前治療歴に関わらず 96.4% に達した。

(文献5, 6より)

て高い治療成績が得られることを示している。また、重篤な副作用はほとんどなく、併用する RBV による貧血が問題になるのみであった。

2) ハーボニー® 配合錠

ハーボニー® 配合錠は、ソホスブビルに NS5A 阻害剤のレジバシルを加えた配合錠である⁷⁾。1 型の C 型慢性肝炎および代償性肝硬変に、1 日 1 回 1 錠、12 週間投与する。国内第Ⅲ相臨床試験では、SVR 率は 100% であり (図4)^{8) 9)}、臨床試験に参加した症例すべてで、ウイルス排除が達成された。安全性も極めて高く、ソホスブビル同様腎機能が問題となる以外、副作用はほとんどない。ただし、海外では抗不整脈薬のアミオダロン

の併用例で心停止例が報告されており、心疾患合併や抗不整脈薬使用例では注意が必要である。特に核酸型ポリメラーゼ阻害薬にはミトコンドリア障害の可能性が指摘されており、これまで本剤を除く多くの核酸型薬剤が開発中止となった経緯には注目すべきである。

これまで、わが国では 1 型の C 型肝炎治療には、IFN を用いない DAA 製剤のみの治療に、アスナプレビルとダクラタシルの併用 24 週間治療があった。しかし、NS5A 阻害剤のダクラタシルは、自然界に存在する HCV NS5A-Y93H 変異に耐性を示すことから、治療前に耐性変異を測定する必要があった。すなわち、Y93H 変異は、

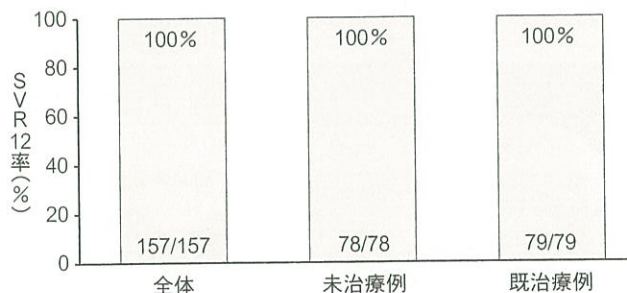


図4 ソホスビルとレジバスビル併用治療後のSVR12率

ソホスビルとレジバスビルの配合錠(ハーボニー®配合錠)の国内第Ⅲ相臨床試験の治療終了12週後のウイルス排除率(SVR12)は、前治療歴に関わらず100%であった。

(文献8, 9より)

NS5A未治療でも10%程度の症例で自然に存在し、ダクラタスビルに対し19倍もの薬剤耐性を示す。このため、耐性変異存在下では、ダクラタスビルにアスナプレビルを併用していても、NS3/4プロテアーゼ阻害剤単独投与と同じような状態となり、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異をも誘導する危険性がある。このためこの治療法は、わが国以外では認可されず、耐性変異測定が必要など制約も多い。さらに、肝機能悪化などの副作用も見られ、SVR率も85%程度であった。

しかし今回認可されたハーボニー®配合錠は、国内第Ⅲ相臨床試験のSVR率が100%であることから、Y93Hなどの自然獲得耐性変異が問題となることはない。また重篤な副作用も少なく、極めて安全に、しかも12週間という従来治療の半分の期間でのウイルス排除を可能にすることが可能となり、2015年9月に改訂された日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインでも、治療第一選択薬となっている。

3) ヴィキラックス®配合錠

ヴィキラックス®配合錠は、2015年9月に製造承認された新薬である。この薬剤は、HCV-NS3/4プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビルを低用量のリトナビルでブーストし、NS5A阻害剤であるパリタプレビルを加えた配合錠である。リトナビルは抗HIV薬として開発され、単独

でもHIVに対する抑制作用を示すほか、主にHIVのプロテアーゼ阻害剤の血中濃度を高めるためのブースターとしての使用実績があり、今回、HCVプロテアーゼ阻害剤のブースターとして配合された。効能・効果は1型のC型慢性肝炎または代償性肝硬変患者に対し、1日1回2錠を、12週間食後に投与する。国内第Ⅲ相臨床試験のSVR率は94.9～98.1%であった(図5)¹⁰⁾が、Y93H変異があると、SVR率は83%に低下することから、HCV NS5Aのウイルス変異の影響を若干受ける。重篤な副作用はほとんどないが、配合されたリトナビルとの相互作用が問題となるほか、一部のCa(カルシウム)拮抗剤が併用禁忌である。しかし腎機能による制限はない。

4) C型肝炎治療薬の使い分けと今後の展望

C型肝炎治療薬はDAAs製剤の進歩により、ほぼ全例でウイルス排除が可能となった。しかし薬剤には特徴があり、その薬剤の特徴に応じ使い分けが必要である。2型および1型のC型肝炎には併用で使用可能であるソホスビルは、腎機能と心疾患に注意が必要であり、ヴィキラックス®はCa拮抗剤が問題となる。また、これまで腎機能異常者や血液透析患者に実績があるのは、治療期間が24週のアスナプレビルとダクラタスビルの併用治療である。(表1)。また、いずれの治療も、現在わが国では、代償性肝硬変、Child-Pugh Aのみが保険適用であるが、今後、非代償性肝硬変

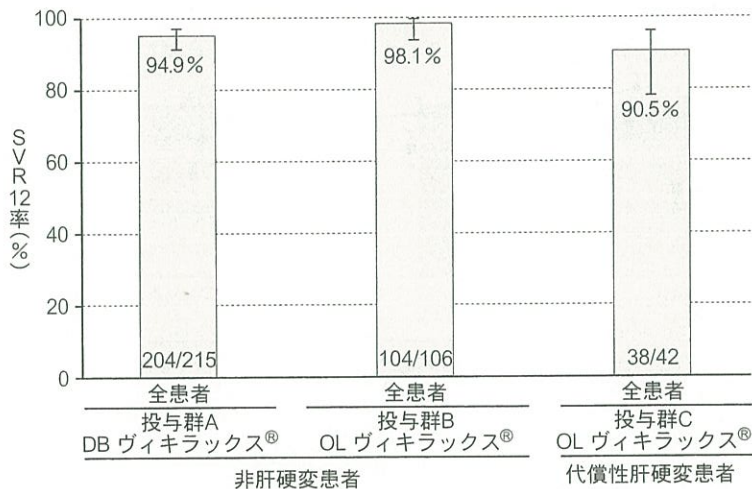


図5 ヴィキラックス®配合錠の効果

ヴィキラックス® 配合錠の国内第Ⅲ相臨床試験のSVR12率は、二重盲検(DB)試験では94.9%、オープンラベル(OL)試験では98.1%であった。これは、二重盲検試験での安全性情報が事前に周知されたためと考えられた。

SVR：ウイルス排除 (文献10より)

表1 DAAs 製剤の使い分け

現在、使用可能・開発中のDAAs製剤の使い分けを示す。

		1型			2型	
薬剤	NS3/4 プロテアーゼ阻害剤	アснаプレビル		パリタプレビル (ヴィキラックス®) オムビタスビル	MK5172 MK8742	
	NS5A 阻害剤	ダクラタスビル	レジパスビル (ハーボニー®) ソホスブビル			
	NS5B ポリメラーゼ阻害剤				ソホスブビル	
	その他			リトナビル	リバビリン	
SVR率	全体	85%	100%	95%	99%	96%
	(Y93Hなし)	91%		99%		
	治療期間	24週	12週	12週	12週	12週
	服薬回数	2回	1回	1回	1回	2回
	錠数	3	1	2	1	4~6
影響	腎機能	◎ (透析も)	eGFR<30禁忌	○	○	CCR<50禁忌
	心機能	○	アミオダロン禁忌	Ca拮抗剤禁忌・注意	○	アミオダロン禁忌
	薬物相互作用	多い	少ない	多い	ほとんどない	少ない
	食事との関係	なし	なし	食後	なし	なし

DAAs：direct acting antivirals, SVR：ウイルス排除, eGFR：推算糸球体濾過量, Ca：カルシウム
CCR：クレアチニンクリアランス

(筆者作成)

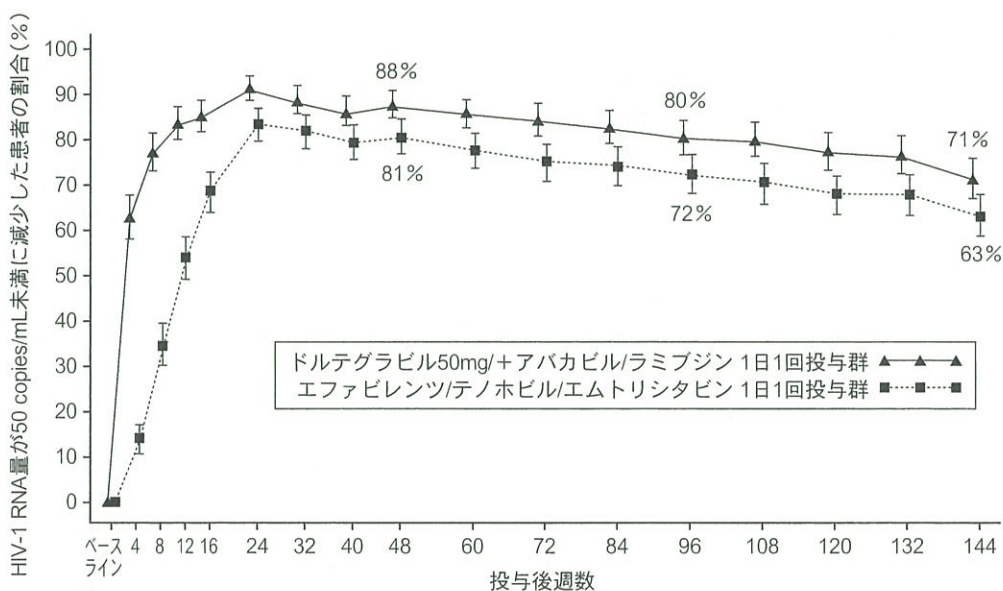


図6 トリーメク®配合錠の効果

トリーメク® 配合錠は、HIV-1 RNA量が50 copies/mL未満に減少した患者の割合は、トリーメク® 配合錠が、エファビレンツ+テノホビル+エムトリシタピン治療に比較して高率であった。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(文献12より)

でも有効性及び安全性が確認されれば、恩恵が得られる症例も少なくないと思われる。

3 抗HIV薬(トリーメク®配合錠)

ドルテグラビル、アバカビル、ラミブジンの合剤であるトリーメク®は、既に上市されているインテグラーゼ阻害剤であるドルテグラビル(テビケイ®)と、同じく核酸型逆転写酵素阻害剤のアバカビルとラミブジンの合剤であるエプジコム®を組み合わせた合剤である¹¹⁾。1日1回1錠の治療が可能となり、食事の影響を受けない。これまでも1日1回1錠の薬剤は、インテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビルとコピシスタットに加え、核酸型逆転写酵素阻害剤のエムトリシタピンとテノホビルを加えたスタリビルド®や、非核酸型逆転写酵素阻害剤のリルピピリン(エジュラント®)にエムトリシタピンとテノホビルを加えたコンプレラがあった。いずれも食事の影響を受けるため、食事中もしくは食直後に投与する必要があったが、トリーメク®は食事の影響を受けないため、

いつでも投与可能である。しかしB型肝炎ウイルスに対しては、効果がやや弱い可能性があるほか、アバカビルには、わが国では少ないもののHLA-B 5701を有する患者での薬剤過敏性が指摘されている。治療成績も優れており、テノホビル+エムトリシタピン+エファビレンツ3剤併用療法との比較試験での優位性が示されており(図6)¹²⁾、わが国の抗HIV治療ガイドラインでも推奨薬となっている。(表2)¹³⁾。

4 おわりに

ウイルス感染症は、医学・医療が進歩した現在においても人類にとっては大きな脅威である。しかも、ウイルスは時々刻々と変化し、SARS(重症急性呼吸器症候群)やMERS(中東呼吸器症候群)のような新種のウイルスが、ある日突然出現する。また、インフルエンザのように新たな型のウイルスが出現したり、同一ウイルスでも宿主免疫の圧力や薬剤によっても変異を生じるため、新たな薬剤が開発されても、その有効性が長く続く

表2 初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせ

初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組み合わせとして、1日1回1錠処方 (STR) のトリメク® (DTG + ABC/3TC) が含まれる。

推奨される組み合わせ	
NNRTI	EFV *1 + TDF/FTC (BI)
	EFV *1 + ABC/3TC *2 (BI)
	RPV/TDF/FTC *3, 4 (BI)
PI	DRV rtv + TDF/FTC (AI)
	DRV rtv + ABC/3TC *2 (BII)
	ATV *4 rtv + TDF/FTC (BI)
	ATV *4 rtv + ABC/3TC *2 (BI)
INSTI	RAL + TDF/FTC (AI)
	RAL + ABC/3TC *2 (BII)
	EVG/cobi/TDF/FTC *3, 5 (AI)
	DTG + TDF/FTC (AI)
	DTG/ABC/3TC *2, 3 (AI)

代替の組み合わせ	
NNRTI	RPV *4 + ABC/3TC *2 (BIII)
PI	LPV/r + TDF/FTC (BI)
	LPV/r + ABC/3TC *2 (BI)

注(1) : ABC/3TC, RPV は血中 HIV RNA 量が 10 万 copies/mL 未満の患者にのみ推奨。ただし、DTG/ABC/3TC はその限りではない。

注(2) : RAL 以外はすべて QD。

注(3) : 以下の薬剤は妊婦にも比較的安全に使用できる (DHHS perinatal guidelines 2014) ; TDF/FTC, ABC/3TC, ATV rtv, LPV/r。ただし、LPV/r を妊婦へ投与する際には、BID を推奨。

* 1 EFV は妊娠初期または妊娠する可能性が高い女性には使用しない。

* 2 HLA-B5701 を有する患者 (日本人では稀) では ABC の過敏症に注意を要する。

ABC 投与により心筋梗塞の発症リスクが高まるという報告がある。

* 3 RPV/TDF/FTC, EVG/cobi/TDF/FTC, DTG/ABC/3TC は 1日1回1錠の合剤である。

* 4 RPV, ATV はプロトンポンプ阻害剤内服者には使用しない。

* 5 EVG/cobi/TDF/FTC はクレアチニンクリアランスが 70mL/分未満の患者には開始すべきではない。

HIV : ヒト免疫不全ウイルス, NNRTI : 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬, PI : プロテアーゼ阻害薬

INSTI : インテグラーゼトランスファー阻害薬, EFV : エファビレンツ, TDF : テノホビル

FTC : エムトリシタピン, ABC : アバカビル, 3TC : ラミブジン, RPV : リルピビリン

DRV : ダルナビル, ATV : アタザナビル, RAL : ラルテグラビル, EVG : エルビテグラビル

cobi : コピシタット, DTG : ドルテグラビル, LPV : ロピナビル

+ rtv : 少量の RTV を併用, /rtv : 少量 rtv を含む合剤

BID : 1日2回内服, QD : 1日1回内服。

(文献 13 より)

とは限らない。しかし、ヒトは英知を蓄積し、ウイルスの機能分子の構造解明や、スーパーコンピュータを用いた薬剤の機能解析などから、新たな薬剤を開発している。しかし、このような薬剤を、いかに有効かつ安全に使いこなすかは臨床医の手腕によっており、今後の新薬開発状況を見据えた治療戦略も重要である。

文 献

1) Lambert SM, et al : The crystal structure of NS5A domain 1 from genotype 1a reveals

new clues to the mechanism of action for dimeric HCV inhibitors. *Protein Sci* 23 (6) : 723-734, 2014.

2) Kumada, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2085-2091, 2014.

3) Schnazi Z, et al : HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int* 34 (supple) : 69-78, 2014.

4) Zeuzem S, et al : Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 370 (21) : 1993-2001, 2014.

新薬展望 2016 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～

- 5) Omata M, et al : Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection : an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat 21 (11) : 762-768, 2014.
- 6) ソバルディ®錠 400mg 総合製品情報概要. ギリアド・サイエンシズ株式会社
- 7) Afdhal N, et al : Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 370 : 1483-1493, 2014.
- 8) Mizukami M, et al : Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 15 : 645-653, 2015.
- 9) ハーボニー® 配合錠総合製品情報概要. ギリアド・サイエンシズ株式会社.
- 10) ヴィキラックス® 配合錠総合製品情報概要. アッヴィ合同会社.
- 11) Walmsley SL, et al : Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. N Engl J Med 369 : 1807-1817, 2013.
- 12) トリーメク® 配合錠インタビューフォーム. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015年4月(第3版).
- 13) 平成26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班による「抗HIV治療ガイドライン(2015年3月版)」



C型肝炎治療

～DAAで広がる治療対象～

Direct Acting Antivirals

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長 **熊田 博光**
 広島大学病院 病院長 **茶山 一彰** 編
 北海道厚生農業共同組合連合会 札幌厚生病院 院長 **豊田 成司**

B5判 156頁 定価(本体4,800円+税) 送料実費 ISBN978-4-7532-2710-5 C3047

おもな内容

第1章 C型肝炎の病態・診断

1. HCVの疫学
2. HCVのウイルス学的特徴
3. HCVの診断
4. HCVの経過と予後

第2章 C型肝炎の治療

1. C型肝炎治療ガイドライン
2. ペグインターフェロン/リバビリン併用療法
3. DAA併用療法(IFN based regimen)
4. DAAによるIFNフリー療法(IFN free regimen)
5. 高齢C型肝炎症例への治療の取り組み

第3章 抗ウイルス療法の副作用とその対策