

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
「我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究」

平成 28 年度分担研究報告書

B 型慢性肝疾患に対する最新治療と今後の展望

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター病院 中央検査部門

**研究要旨：**B 型肝炎に対する抗ウイルス療法に関する最新の話題、ならびに今後の展望についての情報収集を行った。現行の治療では核酸アナログ製剤、ペグインターフェロン  $\alpha 2a$  が一般的であるが、両者のシークエンシャル療法、あるいは同時投与の試みがなされていること、さらには有害事象の少ない TAF (tenofovir alafenamide) が上市されたことで、薬剤アドヒアランスおよび奏効率の向上が期待される。現在さまざまな作用機序を有する新規薬剤の開発が海外で進められており、臨床治験第 II b 相まで到達しているものもある。HBV cccDNA の排除は動物実験レベルでは試みられているものの、ヒトへの応用にはさらなる検討が必要である。

## はじめに

厚生労働科学研究疫学班（研究代表者 広島大学田中純子教授）による推計（2011 年時点）では、わが国には B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアが各々 110～125 万人、100～150 万人存在する<sup>1)</sup>。B 型肝炎関連では、無症候性キャリアも含めた慢性肝疾患患者数は 2008 年 25 万人、2009 年 29 万人、2010 年 26 万人と推定されており<sup>2)</sup>、HBV キャリアの約 20%が積極的な診療対象であると想定される。ところで、インターフェロン・フリーの経口剤治療が導入された C 型慢性肝疾患ではウイルス排除率が 95%以上と著明に改善されているのに対し、B 型慢性肝疾患では核酸アナログ製剤、インターフェロン製剤で各々の特性があるものの、いまだに完全なウイルス排除は困難な状況である。今年度は、本症に対する治療の最前線と今後の展望についての知見をまとめ

### 1. 現行の抗ウイルス療法の現状と限界：

2000 年以降、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルと臨床応用され、2014 年からはテノホビルが承認され、最新の日本肝臓学会ガイドラインでは注射薬としてのペグインターフェロン  $\alpha 2a$  と経口剤としてのエンテカビル、テノホビルが推奨されている。われわれの行った患者向けアンケート調査では、多種多様な有害事象を有するインターフェロン製剤における患者満足度は約 30%にとどまり<sup>3)</sup>、2011 年に上市されたペグインターフェロン  $\alpha 2a$  48 週投与の複合評価（HBe セロコンバージョン & HBV DNA 5.0 Logcopies/mL 未満 & ALT 正常化）による有効率も 19.5%と必ずしも満足すべきものではなかった（臨床治験データ）。一方の核酸アナログ製剤では、患者満足度は約 70%ときわめて高かったが、内服中止の目途が立たない、薬剤の費用が高い、耐性

ウイルス出現の可能性、等に起因する不安の訴えは 30~60%に認められた<sup>3)</sup>。このような現状の中、保険診療範囲内で最大限の効果を上げるべくさまざまな工夫をしているところであるが、特に、日本肝臓学会が 4つ目のゴールとして掲げている HBs 抗原の排除を目指す治療法として、核酸アナログ~ペグインターフェロン  $\alpha 2a$  のシークエンシャル療法が有望と考えられる。Li らは、エンテカビル<sup>2</sup>の 2 年以上内服にもかかわらず HBe 抗原が持続陽性であった B 型肝炎患者をペグインターフェロン  $\alpha 2a$  48 週間 add-on の有無で 2 群に分け、その 48 週後の抗ウイルス効果を比較したところ、add-on (+)群における HBe 抗原セロコンバージョン率、HBs 抗原低下量は 44%、 $-0.9$  LogIU/mL で、add-on (-)群の 6%、 $-0.05$  LogIU/mL と比較してその抗ウイルス効果が有意に ( $P<0.001$ ) 優れていたと報告している<sup>4)</sup>。また、Marcellin らは、テノホビル/ペグインターフェロン  $\alpha 2a$  同時併用群における HBs 抗原消失効果を各々の単独投与群と比較する前向き研究を実施し、9.1%、0%、2.8%と併用群が有意に優れていたと報告した<sup>5)</sup>。現在、核酸アナログ製剤とペグインターフェロン  $\alpha 2a$  製剤を組み合わせたさまざまな治療法に関する臨床研究が進行中であり、その結果が大いに期待される。

## 2. あらたな核酸アナログ製剤の上市：

さて、テノホビルはそもそも内服しても腸管からほとんど吸収されないため、disoproxil fumarate が付加された製剤として上市されたが、血漿中でかなりの分解を受けるため、肝臓内、リンパ節内における

活性型テノホビルはその一部分に過ぎないという欠点があった。エンテカビルの 5 mg に比べてテノホビルが 300 mg と高用量を要した理由である。そのため、初期のアデホビルに比して腎機能障害や低リン血症の頻度は少なくなったとはいえ、有害事象が存在した。特に、HIV・HBV 共感染者で HAART 療法を受けている患者において注意喚起がなされてきた。これらの欠点を克服するために開発されたのが TAF (tenofovir alafenamide) で、わが国でも 2016 年 12 月に製造承認が下り 2017 年から処方可能になっている。TAF は腸管から良好に吸収され、血漿中でも分解されず組織に移行し活性型テノホビルへ変換されるため、投与量も十二分の一の低用量 (25mg) で同等の抗ウイルス活性が期待しうる。2016 年 11 月のアメリカ肝臓学会では製造元のギリアド・サイエンズ社から多くの演題が発表され、HBV DNA 低下や HBs 消失に及ぼす効果はテノホビルと TAF に有意差はないものの、腎機能障害や骨密度低下等の有害事象出現頻度は TAF で有意に低下することが報告された。

## 3. 今後の B 型慢性肝疾患治療の展望：

中国から発表された HBV レセプター (NTCP) をターゲットとした新規治療法を始め、HBV 感染阻害剤、HBV mRNA を破壊する試み、T 細胞による自然免疫を賦活化するワクチン開発、そして究極のターゲットである肝細胞核内に存在する ccc DNA を破壊する試み、等についての臨床試験が矢継ぎ早に進められている。これらのうち、HBV 感染阻害剤として Myrccludex B

(第Ⅱa相)、HBV mRNA を破壊する siRNA (ARC-520 ; 第Ⅱb相)、自然免疫調節ワクチンとしての TLR-7 アゴニスト (GS-9620 ; 第Ⅱ相) などが先行しており、今後の進展が大いに期待される。HBV cccDNA を破壊する試みもゲノム編集技術の進歩と相俟って動物実験レベルではなされているが、ヒトへの応用にはまだまだハードルが高いと言わざるを得ない。図 1 に 2016 年 11 月のアメリカ肝臓学会のワークショップで公表された今後の HBV 治療薬パイプラインを示す。

#### 4. 世界の動向

全世界でみるとウイルス肝炎は蔓延している状況が持続しており、不安定な社会情勢や貧困、インフラ整備の立ち後れも相俟って一国の努力のみでは改善の緒が見出し得ないという現実がある。WHO は 2030 Agenda として、2030 年までに段階的にウイルス肝炎を制圧する目標を設定し公表している<sup>6)</sup>。B 型・C 型肝炎合わせた新規感染者を 2020 年までに 30%減少、2030 年までに 90%減少させ、死亡者を 2020 年までに 10%減少、2030 年までに 65%減少させるとしている。特に、B 型肝炎については具体的な数字を提示してワクチン 3 回接種完遂率、母児感染阻止率、正診率、治療導入率を向上させるとしている。さらにこれに要する年間経費を見積もっており、2021 年には 41 億米ドルへ上昇し、2026 年の 52 億米ドルをピークとして、2031 年には 35 億米ドルへ減少するというシナリオである(図 2)。特に、B 型肝炎対策に巨額の経費が必要であることが見て取れるが、将来の

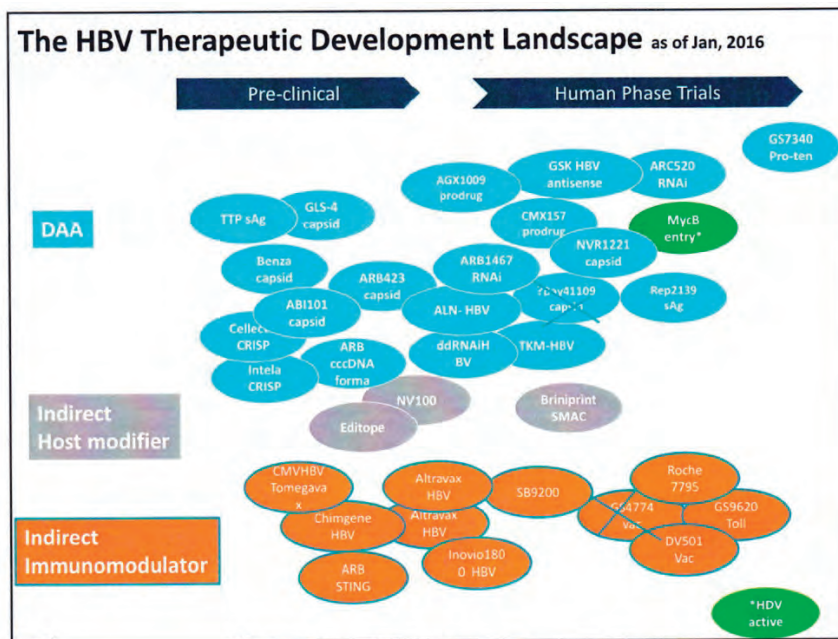
コストダウンに寄与する要因として、B 型肝炎における新規感染者の減少と完治を目指した治療法の導入による検査費と治療費の大幅な減少を挙げている。

#### 参考文献

1. 田中純子. 第 13 回肝炎対策推進協議会 配布資料 (平成 27 年 2 月 26 日開催). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905750-Kenkoukyoku-Kanentaisakusuishinshitsu/0000075723.pdf>
2. Ohisa M, et al. Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan. *Hepatology Res* 2015; 45:1228-40.
3. 山極洋子、正木尚彦. 厚生労働科学研究費補助金(B型肝炎創薬実用化等研究事業)「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究(研究代表者:正木尚彦)」分担研究「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」平成 26 年度分担研究報告書、2015 年 3 月.
4. Li GJ, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 59(7): 4121-8. 2015.
5. Marcellin P, et al. Combination of

tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon  $\alpha$ 2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 150: 134-44, 2016.

6. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (Accessed on October 18, 2016)



EMW01 (AASLD2016) Hepatitis B: Treatment Targets and New Drugs in the Pipeline (Block TM, Zoulim F)

図1 HBV 治療薬のパイプライン (AASLD2016, Boston)

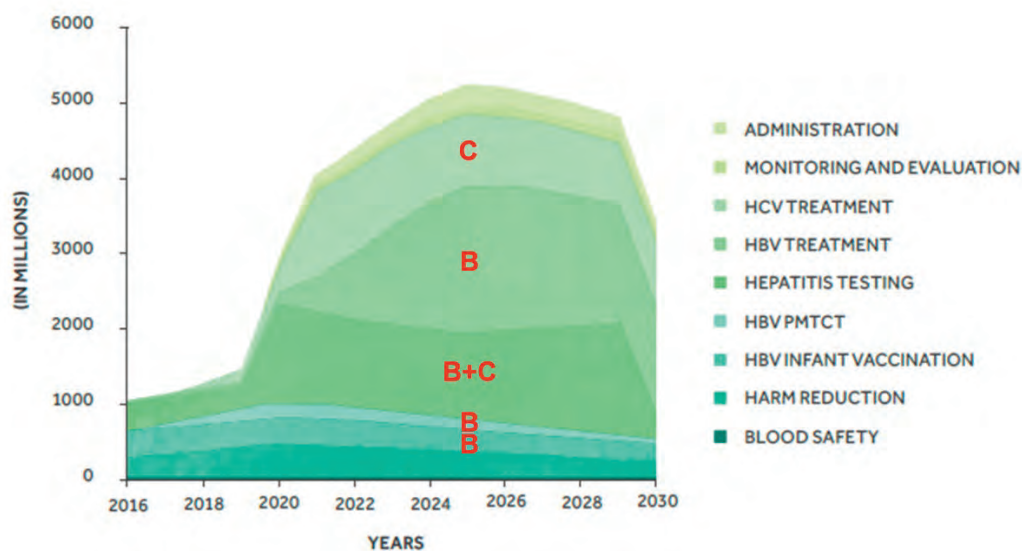


図2 ウイルス肝炎対策に全世界で必要な年間経費の見通し (WHO 推定; 2016-2030 年; US\$million)