

淺談現今治療 C 型肝炎病毒的藥物 發展與治療現況

吳明憲¹ 王俊雄² 余冠儀³

¹國家衛生研究院 感染症組及疫苗研究所博士後研究員

²台南市立醫院 內科暨胃腸肝膽科主治醫師

³國家衛生研究院 感染症組及疫苗研究所助研究員

前 言

C 型肝炎病毒屬於黃熱病毒科 (Flaviviridae) 的病毒，其病毒感染仍然是目前人類健康的主要問題之一。目前世界上約有一億八千萬的人口比例受到 C 型肝炎病毒感染，約佔了世界人口比例的 2~3% 之譜，而當中會有 75~85% 的感染人口會逐漸發展成慢性肝臟發炎[1]，進而導致漸進性的肝臟纖維化、硬化，最後可能會轉變成肝癌，因此 C 型肝炎除了是導致嚴重肝臟疾病的主要原因之外，也是目前在台灣本島上導致肝癌的重要疾病之一。根據國內衛生署調查，死於肝癌的病患中，約有 20% 為慢性 C 型肝炎感染者。

從病患身上分離得到的 C 型肝炎病毒株根據病毒序列的比對後可區分

為六種基因型。而目前慢性 C 型肝炎治療方式仍以干擾素 (PEG-IFN) 合併口服抗病毒藥物雷巴威林 (ribavirin, RBV) 的標準療法為主 (standard of cure, SOC) [2]，但是干擾素合併療法對於不同基因型的 C 肝病毒治療效果差異性很大，並無專一性。此外標準療法對第一型的 C 肝病毒治療效果也不夠顯著，病患的病毒持續性反應 (用來評估病患對於藥物治療是否有效果的指標，愈高愈好) 甚至不到 50%。因此許多藥廠大多針對第一型 C 型肝炎病毒進行藥物開發。治療療效除了與病毒的基因型相關，亦跟病人體內的病毒數量，以及治療患者的起始年齡，還有肝臟狀況，甚至與宿主本身的 IL-28B 基因多樣性息息相關 [3]。標準療法也伴隨著一些副作用，諸如發生嘔吐、溶血性貧血、低血色

素等以及昂貴的治療費用，且病毒本身亦能快速的對藥物治療產生抗藥性，因此目前對抗 C 型肝炎病毒的藥物發展仍有許多發展空間。

對抗 C 型肝炎病毒的藥物設計目前有兩種策略，分別是針對病毒本身的直接抗病毒藥物 (directly acting antivirals, DAA) 或針對宿主蛋白的宿主標靶抗病毒藥物 (host targeting antivirals, HTA) 的兩種設計。對於文中有提及已經進入不同時期的臨床試驗抗病毒藥物以及製造商，綜合整理後如表一所示。以宿主為主所設計的抗病毒藥物多數是利用藥物干擾病毒複製過程所需要的宿主細胞蛋白表現或避免病毒蛋白與之結合 (如避免病

毒與細胞表面的受體結合)，而少部分藥物也可以藉由提高宿主的免疫系統來對抗病毒的感染與複製。

一、直接抗病毒藥物 (DAA)

NS3/4A 蛋白酶抑制劑：C 型肝炎病毒的病毒基因經由轉譯作用後，病毒基因體只轉譯成一長段蛋白 (polyprotein)，當中包含所有病毒蛋白片段，藉由宿主與病毒本身的蛋白水解酶 (protease) 作用下，裂解成多段的病毒蛋白，包括 4 個結構蛋白 core、E1、E2、p7 和 6 個非結構蛋白 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B [4]。C 肝病毒藉由與宿主細胞的交互

表一 開發中的抗 HCV 病毒藥物，已進入臨床試驗第二期及第三期藥物名單

藥物作用標的	抑制劑 (藥劑) 名稱	藥物製造公司	臨床試驗
NS3/4A	Telaprevir (TVR)	Vertex	已通過第三期
NS3/4A	Boceprevir (BOC)	Merck	已通過第三期
NS3/4A	BI 201335	Boehringer Ingelheim	第三期
NS3/4A	TMC435	Medivir/Tibotec	第三期
NS3/4A	ABT-450	Abott	第二期
NS5A	BMS-790052	Bristol-Myers Squibb	第三期
NS5B (NI)	RG-7128	Roche	第二期
NS5B(NI)	GS-7977	Pharmasset	第二期
NS5B (NNI)	VX-222	Vertex	第二期
NS5B(NNI)	ABT-072	Abbott	第二期
NS5B(NNI)	ABT-333	Abbott	第二期
宿主標的蛋白			
Cyclophilin	Debio 025 (Alisporivir)	Novartis/Debiopharm	第三期
mir-122	Miravirsen (SPC3649)	Santaris Pharma	第二期
免疫調節藥物			
PKR	Nitazoxanide (alinia)	Romark	第二期
TLR-7	ANA773	Anadys	第二期

作用才能大量複製，而目前 DAA 的藥物設計分別有針對 NS3/4A 的蛋白水解酶以及 NS4B，NS5A 與 NS5BRNA 聚合酶所設計的藥物。針對 NS3/4A 蛋白水解酶所設計的藥物，分別是 telaprevir (TVR) 以及 boceprevir (BOC)，其作用機制在於抑制病毒 NS3/4A 的蛋白水解酶酵素活性。TVR 與 BOC 兩種藥物目前已經通過第三期臨床試驗，並於 2011 年 5 月通過美國食品藥物管理局核准，已在美國與歐洲被核准以口服的方式搭配標準療法來治療第一型 C 型肝炎病毒，除了能有效的在 24~48 週內改善標準療法對第一型 C 肝病毒的治療效果外；此外對於已經接受治療卻又復發的 C 肝病患，也皆能提升藥物治療後病毒持續性反應的效率[5]。此外也有能單獨使用的抗病毒藥物，像是已經進入第三期臨床試驗的口服型的蛋白水解抑制劑 BI 201335。

美商默克公司從 2011 年 10 月起也在亞洲地區 (台灣、韓國與印度) 主導有關藥物 BOC 加上標準療法的三合一治療臨床試驗，重點在於找出三合一療法對於罹患第一型 C 型肝炎的病人治療效果以及用藥的安全。因此藥物 TVR 與 BOC 將是未來非常值得期待的抗病毒藥物。

NS4B 抑制劑：病毒蛋白 NS4B 有一重要的功能是與其他非結構病毒蛋白作用後形成 C 型肝炎病毒複製所需要的網狀結構。目前針對 NS4B 之藥物，像是氨基葡萄糖鹽酸鹽藥物

(Clemizole) 會與 NS4B 結合，進而抑制 NS4B 與病毒 RNA 結合的能力。該藥物也已被證實可與 TVR 及 BOC 產生協同作用 (synergistic) 而抑制病毒。另外一個藥物 Anguizole 則會改變 NS4B 病毒蛋白原本存在細胞內的位置，使得病毒複製所需要的網狀結構無法成型，進而抑制病毒的複製 [6]。

NS5A 抑制劑：病毒蛋白 NS5A 是一個不具酵素活性但卻有多功能性的磷酸化蛋白。針對病毒 NS5A 設計的 BMS 790052 是 C 肝病毒複製複合體的抑制劑，已經在細胞實驗中證實可以有效抑制病毒的複製，而且對於不同基因型的 C 型肝炎病毒皆有一定的抑制效果，目前也已經進入臨床試驗第三期[7]。

Cyclophilin A：是一個能與病毒蛋白 NS5A 結合的宿主蛋白，抑制該宿主蛋白與 NS5A 的結合後，可以進一步阻斷 NS5A 與 NS5B 蛋白之間形成病毒複製複合體[8]。目前抑制劑 alisporivir (Debio-025) 已被證實與標準療法結合的治療中，可以有效提升第一型 C 型肝炎病人的病毒持續性反應 [9]。

日前國衛院的生技與藥物研究所的新藥研發團隊成功開發出一類新型的 C 型肝炎病毒抑制劑，其藥物作用點與病毒的 NS5A 病毒蛋白有關。這類化合物主要是阻止病毒 RNA 的複製，達到抑制病毒的效果。經過嚴格的藥物篩選之後，發現化合物

DBPR110 於 HCV1b 複製子 (replicon) 的細胞實驗中，除了具有非常強的抗 C 肝病毒活性，藥物選擇指數 (SI，藥物的實用性指標，愈大愈好) 高達 12,800,000，非常具有應用價值；此外 DBPR110 配合標準療法或其它抑制劑 (NS3/4A 或 NS5B 的抑制劑)，亦有非常良好的抗病毒作用。目前化合物 DBPR110 正在進行前臨床試驗的階段。

NS5B 抑制劑：病毒蛋白 NS5B 為一 RNA 聚合酶，專門負責 C 型肝炎病毒基因體的複製，分別會與病毒或宿主蛋白形成複製複合體；此外該蛋白在不同亞型的 C 型肝炎病毒中的氨基酸保留度相當高，因此針對此蛋白設計的藥物可能同時抑制多種基因型的 C 型肝炎病毒。目前 NS5B 的抑制藥物主要可分成兩種：核苷酸抑制物能夠與 NS5B 聚合的活化區結合；非核苷酸抑制物 (NNIs) 則藉由與聚合的變構結合區 (allosteric binding site) 結合後而抑制病毒複製。目前在臨床試驗第二期中的 RG7128 與 VX-222 分別是 NIs 與 NNIs 藥劑的代表化合物 (表一)；此外值得一提的抗病毒化合物是 silibinin，一種分離自植物「乳薊」的種子萃取物，可影響 NS5B 與病毒 RNA 結合的能力[10]。然而僅藉由食用乳薊相關的食品，存在血液中 silibinin 的量無法提供有效的抗病毒濃度，因此目前只能藉由靜脈注射法提供有效的抗病毒濃度。

DAA 藥物臨床上的使用

標準療法結合單一 DAA 藥物治療：目前已發表的 NS3/4A 蛋白水解酶抑制劑，於單獨使用中已被證實具有發展潛力來抑制 C 型肝炎病毒的複製，但若配合標準療法則能更有效的改善罹患第一型病毒的病人的持續性病毒反應。NS3/4A 的抑制劑 TMC435 與標準療法結合後，進行為期 24 週的治療。原本標準療法治療後需 12 週後才無法偵測到病毒 RNA，相較之下結合 TMC435 的三合一療法在 4 週後即無法偵測到 C 肝病毒 RNA [11]。另外已經進入臨床試驗第三期的 BMS790052 的藥物為例，每天服用 10 毫克加上干擾素結合療法的病人與僅有接受干擾素治療的病人比較後，可以明顯將病人的持續性病毒反應從 25% 提升至 83%，此外並沒有伴隨著嚴重的副作用。

標準療法結合雙重 DAA 藥物治療：以標準療法結合蛋白酶抑制劑 (TPV) 與 RNA 聚合酶抑制劑 (VX-222) 進行治療，針對不同病人進行為期 12~24 週的治療；幾乎所有的病人在 24 週的治療後皆偵測不到 C 肝病毒 [12]。另外利用類似的抑制劑治療，tegobuvir (另類 RNA 聚合酶抑制劑) 與 GS9256 蛋白酶抑制劑加上 SOC 療法，在 46 位治療病患中，第四週所有接受治療的病患皆達到快速病毒反應 (100%)，比起單獨接受 TPV 療法的病人的快速病毒反應 (38%) 比例來得

高，顯示多重藥物結合治療的確有顯著的效果[13]。

雙重 DAA 藥物結合療法：已有實驗證實病毒蛋白 NS5A 的抑制劑 daclatasvir 配合 GS-7977 (NS5B 聚合酶抑制劑)，在 24 週的療程中，於第 4 週就完全偵測不到第一型 C 型肝炎病毒的 RNA，且無須配合干擾素或雷巴威林。此外 NS3/4A 的蛋白水解酶抑制劑 ABT-450 配合聚合酶抑制劑 ABT-333 或 ABT-072 再加上雷巴威林的結合治療可以有效提升罹患第一型 C 肝病患的持續性病毒反應[14]。

二、調控免疫反應 (innate immune response) 的藥物

C 型肝炎病毒的感染會轉變成慢性發炎病症，主要原因是病毒能夠避開宿主先天性及適應性免疫反應，因此病毒發展出能夠避開宿主免疫反應的機制便成為藥物設計的策略之一。以下簡略闡述針對免疫反應所設計的藥物現況。

Nitazoxanide (NTZ)：目前 NTZ 藥物在美國已經被允許用來治療特殊腸胃道的寄生蟲，近來被發現可以降低 C 肝病患與愛滋病人體中的轉氨酶 (ALT) 表現量 (轉氨酶表現量可用來評估病人肝臟受損與否)。這個現象使得 NTZ 或是 NTZ 類似物被評估為可能可以被用來當成抗 C 型肝炎病毒藥物。而 NTZ 的抗病毒機制被證明是藉由活化宿主體中可以偵測 RNA 病毒

的蛋白來提升宿主偵測病毒的能力 [15]。感染第四型的 C 型肝炎病人若是接受 NTZ 藥物治療後再配合標準療法則能達到 79% 的持續性病毒反應；相較之下標準療法則只有 50% 的持續性病毒反應。

免疫反應提升藥物：宿主免疫細胞上具有不同受體，可用來偵測各種外來病原；像是類鐸受體 3 (toll like receptor 3, TLR3) 與 RIG-I 能偵測雙股病毒 RNA，或 TLR7 能夠辨識單股病毒 RNA，然而 C 型肝炎病毒的非結構病毒蛋白卻能夠抑制宿主細胞的類鐸受體去辨識外來病原菌反應。如 NS3/NS4A 病毒蛋白水解酶會導致 TLR3 與 RIG-I 訊號傳遞的下游分子蛋白被水解，因此會抑制 TLR3 與 RIG-I 的功能。此外 NS5A 也會與 TLR7 以及 TLR9 的作用蛋白 MyD88 結合，使得 TLR7 與 TLR9 的訊號傳遞失效 [16]。口服藥物 ANA773 是 TLR7 的促效藥物 (agonist)，可以提昇宿主細胞類鐸受體的功能而將病毒清除或降低病毒的複製。目前已進入臨床試驗第一期的測試中。

三、其他類別的抗病毒藥物研發

溶解病毒顆粒之胜肽：有實驗指出來自 HCV 病毒的 NS5A 蛋白的 N 端所衍生得到的親水性胜肽 (C5A) 能夠破壞 C 型肝炎病毒、西尼羅河病毒以及登革熱病毒顆粒的結構 [17]。雖然目前沒有臨床研究的報導，但仍然

期待此胜肽能夠應用於肝臟移植中，用來清除 C 肝病人肝臟外部的病毒。

宿主脂肪代謝干擾：根據研究指出 C 型肝炎病毒的複製偏好在某一特定的脂質環境，像是利用神經磷脂質，PI4P (磷脂類的一種) 等。因此利用降血脂藥物 (Statins) 或是近來研發的棕梠酸轉移酶抑制劑 NA808，利用嵌合鼠進行 C 型肝炎病毒感染的實驗中已證實會影響病毒與低密度脂肪酸的結合，干擾病毒進入宿主細胞的機會，若再配合標準療法，更能增加抑制病毒的效果[18]。

病毒蛋白生成抑制劑：微 RNA (micro RNA) 是大約 20~22 個核苷酸長度的單股 RNA 分子，微 RNA-122 (mir-122) 是一個具有專一性並且大量存在於肝臟部位的微 RNA 分子，已經被發現可幫助 C 型肝炎病毒蛋白的製造。因此早期臨床試驗的研究中，曾試著建立阻斷幫助病毒複製的微 RNA 分子抑制劑平台來達到抑制 C 肝病毒的成效，特別是能夠與 mir-122 結合的抑制劑，例如針對 mir-122 設計相反序列的單股核苷酸片段 (SPC3649)。目前化合物已進入臨床試驗第二期，相關的研究也在進行中 [19]。

免疫接種治療法：胜肽疫苗 (peptide vaccine) IC41 是一個低免疫原性而且於單一治療時能有效降低 C 型肝炎病毒 RNA 表現量 10~100 倍的免疫性治療法。然而 IC41 結合標準療法在為期 48 周的治疗中，結果仍不

明確，因此在疫苗的應用上還有待改善。此外第一期臨床研究指出針對病毒蛋白 core, NS3 或 NS4B 為抗原進行疫苗治療，結果皆顯示目前的單獨型的胜肽疫苗治療法仍不足以抵抗 C 型肝炎病毒的感染[20]。因此是否能結合其他抗病毒藥劑以達到更好的抗病毒效果亦是目前的研究目標。

結論與展望

截至目前為止，找尋 C 型肝炎病毒的治療藥物中，短期的研究目標仍以提升既有的干擾素結合雷巴威林合併療法之療效為主，科學家們除了試圖找出能夠提升療效的藥物外，甚至希望找出能應用在不同基因型之抗病毒藥物。長遠的目標則是找出能取代干擾素治療的藥物，替換成低毒性，並且是全面使用口服方式的藥物 (而非侵入性治療)。一方面由於干擾素治療仍存在著某些嚴重的副作用以及昂貴的治療費用，且病毒的突變速度相當快，因此結合不同機制 (SOC 加上 DAA 與 HTA) 的合併療法可能會是未來更好的選擇，可以避免突變性病毒株的快速產生。然而多種藥物的合併療法亦有需要考量的難點；須選擇能有效降低藥物使用劑量的組合，不同機制的藥物結合後，藥物會因為彼此之間的拮抗性或是加乘性，導致對藥物毒性的評估將更加困難，須避免因為不同藥物的累積毒性而對病人造成不良影響。最後該如何選擇合適的血

清指標來判斷治療效果的成功與否，像是目前常用的 IP-10，或是有更適合的血清指標可以反應治療療效，皆需要列入未來對抗 C 型肝炎病毒的整體考量當中。

參考文獻

- Rosen HR: Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38.
- Kronenberger B, Zeuzem S: Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009;8:103-12.
- 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* 2009;41:1105-9.
- Bartenschlager R, Cosset FL, Lohmann V: Hepatitis C virus replication cycle. *J Hepatol* 2010;53:583-5.
- Fox AN, Jacobson IM: Recent successes and noteworthy future prospects in the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 1:S16-24.
- Bryson PD, Cho NJ, Einav S, et al: A small molecule inhibits HCV replication and alters NS4B's subcellular distribution. *Antiviral Res* 2010;87:1-8.
- Gao M, Netties RE, Belema M, et al: Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96-100.
- Gallay PA: Cyclophilin inhibitors. *Clin Liver Dis* 2009;13:403-17.
- Flisiak R, Pawlowsky J, Crabbe R, et al: Once daily alisporivir(DEB025) plus peg-IFN-alfa-2A/ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR24) in chronic hepatitis C genotype 1 treatment-naive patients-the ESSENTIAL study. *J Hepatol* 2011;52(Suppl):S456
- Ahmed-Belkacem A, Ahnou N, Barbotte L, et al: Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology* 2010;138:1112-22.
- Fried M, Buti M, Dore GJ, et al: MC435 in combination with peginterferon and ribavirin in treatment-naive HCV genotype 1 patients: final analysis of the PILLAR phase IIb study. *Hepatology* 2011;54(Suppl):1429A.
- Nelson D, Gane E, Jacobson IM, et al: Interim data from phase 2 study showed 93% of people with hepatitis C who received a total of 12 weeks of a combination regimen including INCIVEK? (telaprevir) and VX-222 (400mg) achieved a viral cure (SVR). *Hepatology* 2011;54(Suppl):1435A
- Foster GR, Buggisch P, Marcellin P, et al: Four-week treatment with GS-9256 and tegobuvir (GS-9190), ± RBV ± PEG, results in enhanced viral suppression on follow-up PEG/RBV therapy, in genotype 1A/1B HCV patients. *J Hepatol* 2011;52(Suppl):S172.
- Sulkowski M, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, et al: High sustained virologic response rate in treatment-naive HCV genotype 1A and 1B patients treated for 12 weeks with an interferon-free all-oral quad regimen: interim results. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 2):S560.
- Elazar M, Liu M, Mckenna SA, et al: The anti-hepatitis C agent nitazoxanide induces phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2alpha via protein kinase activated by double-stranded RNA activation. *Gastroenterology* 2009;137:1827-35.
- Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF: Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut* 2009;58:704-20.
- Cheng G, Montero A, Gastaminza P, et al: A virocidal amphipathic {alpha}-helical peptide that inhibits hepatitis C virus infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3088-93.
- Hirata Y, Sudoh M, Tsukuda T, et al: A newly synthesized serine palmitoyltransferase inhibitor, NA 808, has the strong effect to hepatitis C virus in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2009;50:S344.
- Niepmann M: Activation of hepatitis C virus translation by a liver-specific microRNA. *Cell Cycle* 2009;8:1473-7.
- Gowans EJ, R, et al: A phase I clinical trial of dendritic cell immunotherapy in HCV-infected individuals. *J Hepatol* 2010;53:599-607.