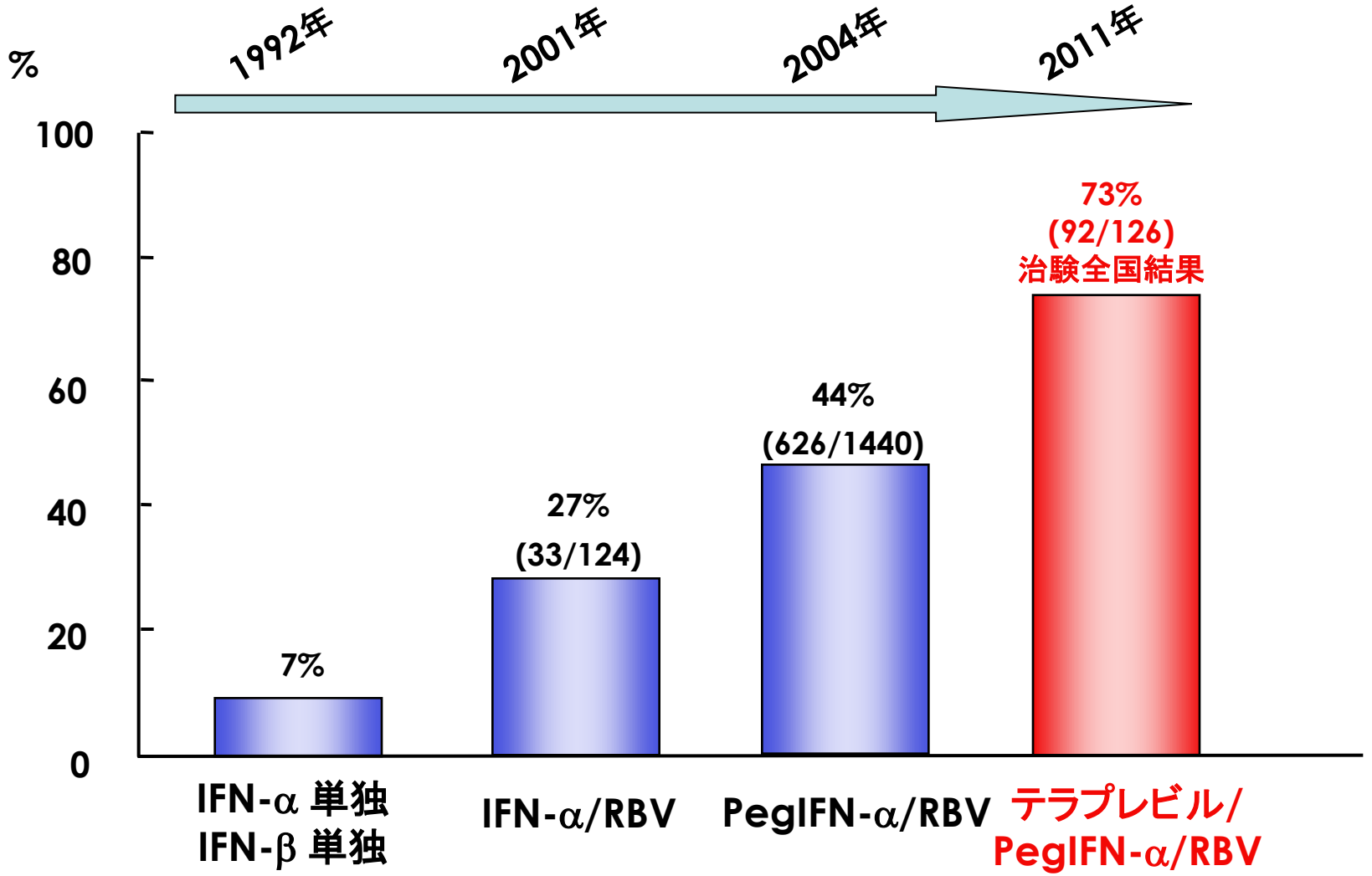
C型肝炎の最新情報

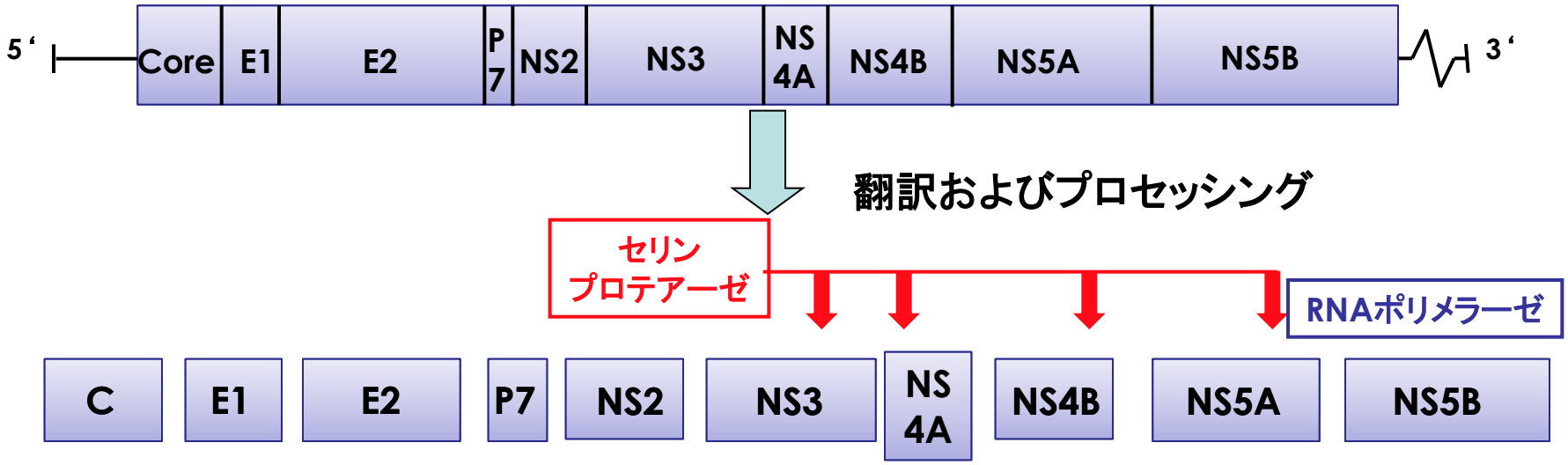
広島大学病院 消化器･代謝内科

高橋祥一

C型慢性肝炎(1b型高ウイルス)に対する IFNの治療成績の変遷



C型肝炎ウイルスの構造と複製



Direct-acting Anti-viral Agent (DAA)

NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤

NA5A阻害剤

NS5Bポリメラーゼ阻害剤

臨床試験進行中のDAAs

プロテアーゼ阻害剤

第一世代

Telaprevir
SCH50304 (Boceprevir)

第二世代

MK-7009 (Vaniprevir)
TMC435 (Simeprevir)
BI 201335
BMS-650032 (Asunaprevir)
ABT-450
MK-5172
GS-9256
ACH-806
ACH-1625 (Sovaprevir)
PHX 1766

NA5A阻害剤

BMS-790052 (Daclatasvir))
ABT-267
AZD7295
PPI-461

ポリメラーゼ阻害剤

ANA598 (Setrobuvir)
RG7128 (Mercitabine)
GS 9190 (Tegobuvir)

R7128
IDX184
ABT-333
GS-7977
GS-938
INX08189
VX-222
VX-759

PF-868554
IDX375
A-837093
ABT-072
ABT-333
BI 207127
Filibuvir
ALS-2200

HCV Advocate（http://www.hcvadvocate.org/index.asp）より検索　2012年10月現在

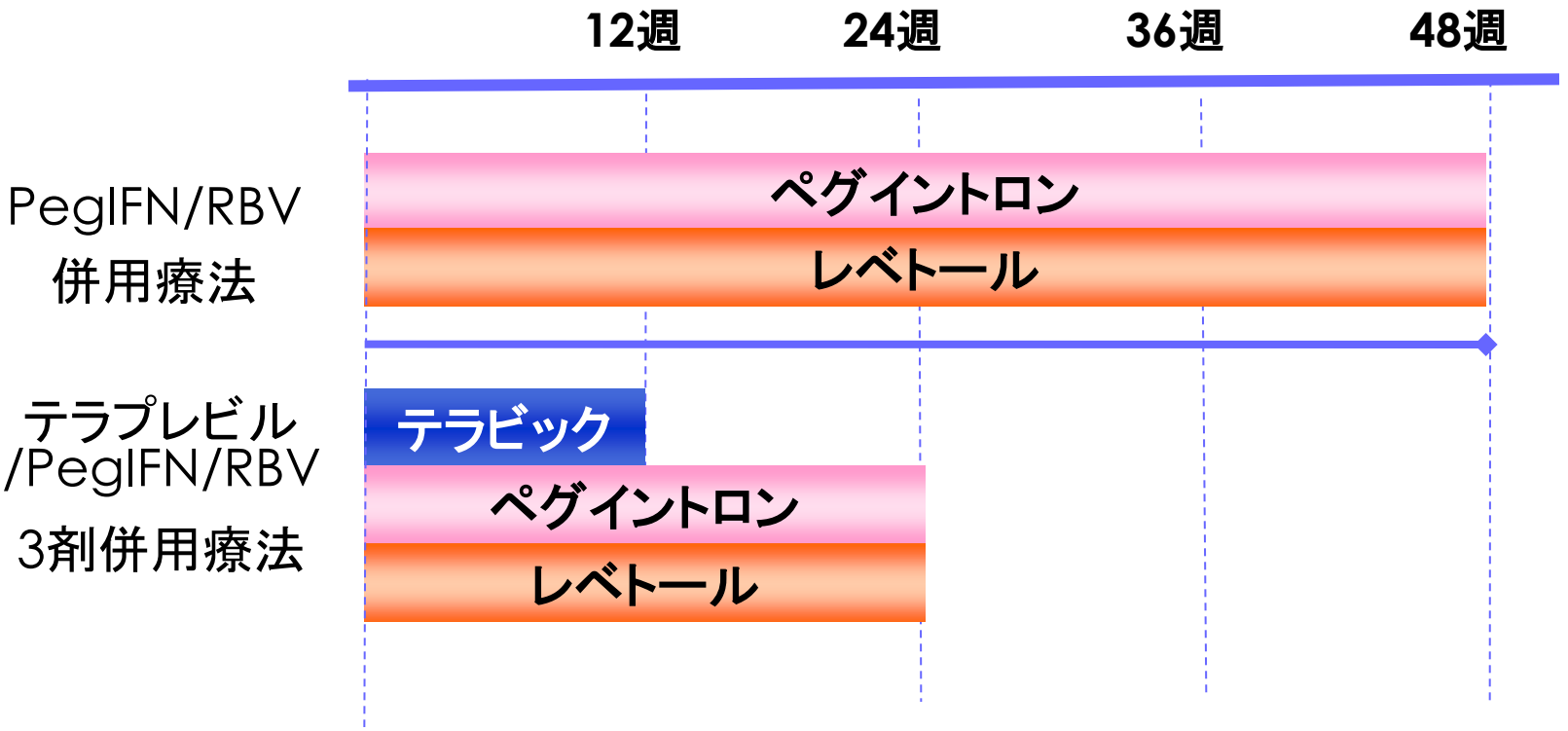
C型肝炎に対する新薬

a. ペグインターフェロン+リバビリン+αの3剤併用療法

a. ペグインターフェロン+リバビリン+α＋βの4剤併用療法

a. インターフェロン無しの内服薬2剤併用療法

ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビルの3剤併用療法



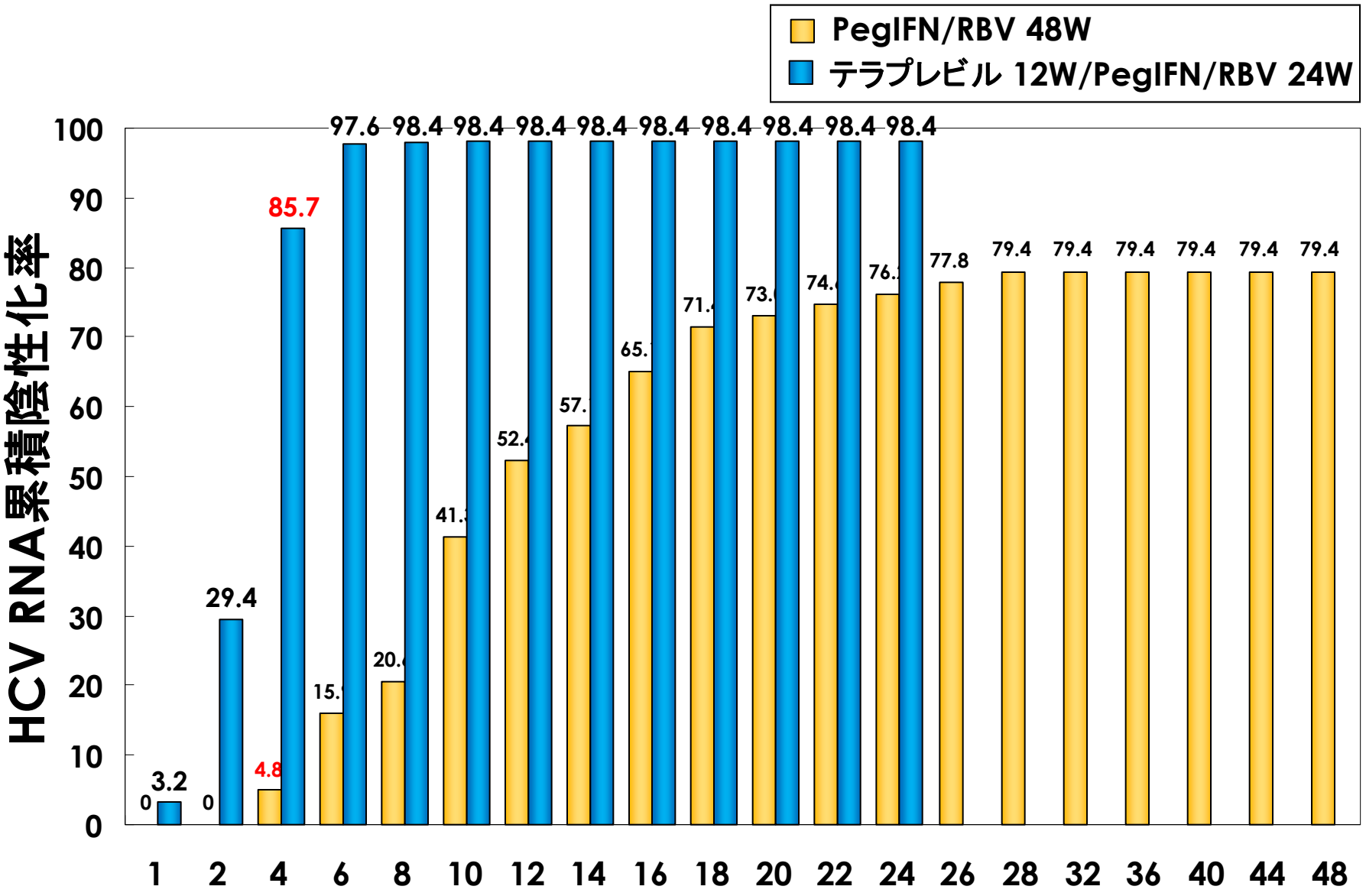
テラビック (250 mg)

1回3錠を1日3回食後服薬する

(9錠，2,250 mg/日)

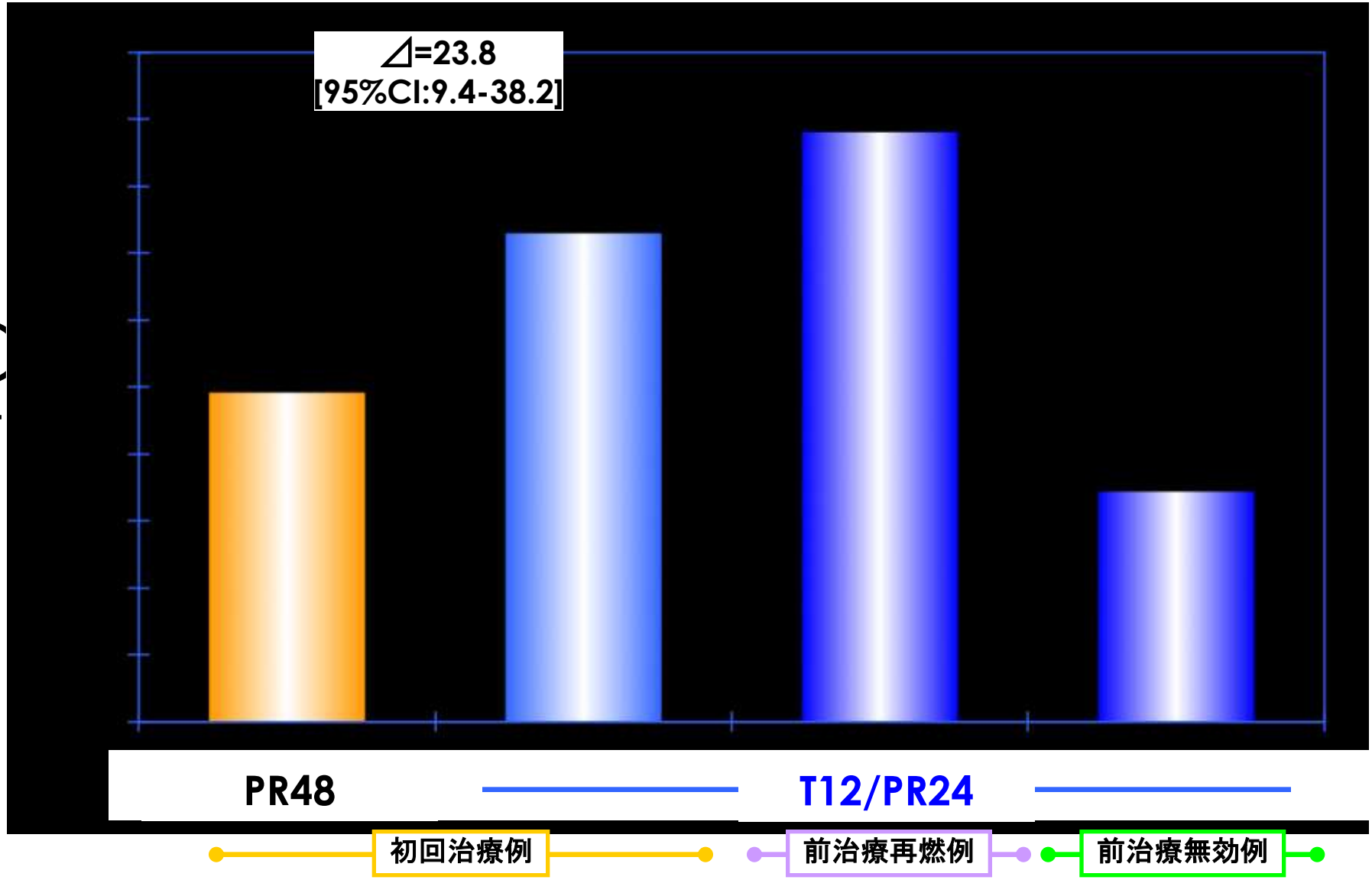
初回治療例

HCV RNA累積陰性化率

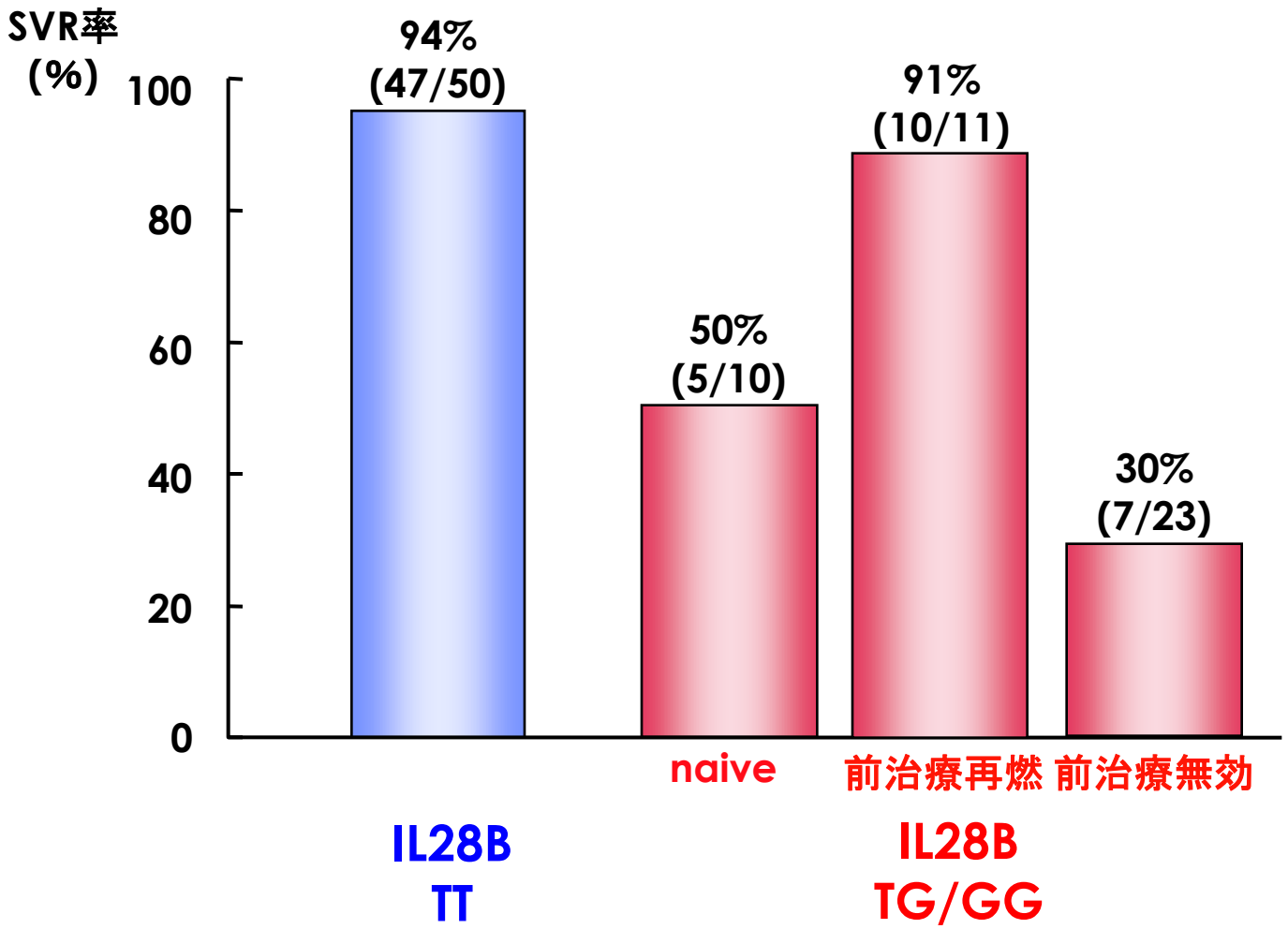


Kumada et all, J.Hepatology 2012

テラプレビル+PegIFN/RBV 3剤併用療法
第III相試験 (国内)



IL28B genotype別の
テラプレビル/PegIFN-α/RBV併用療法のSVR率



Chayama K, et al., J Infect Dis 2011

平成24年のＣ型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

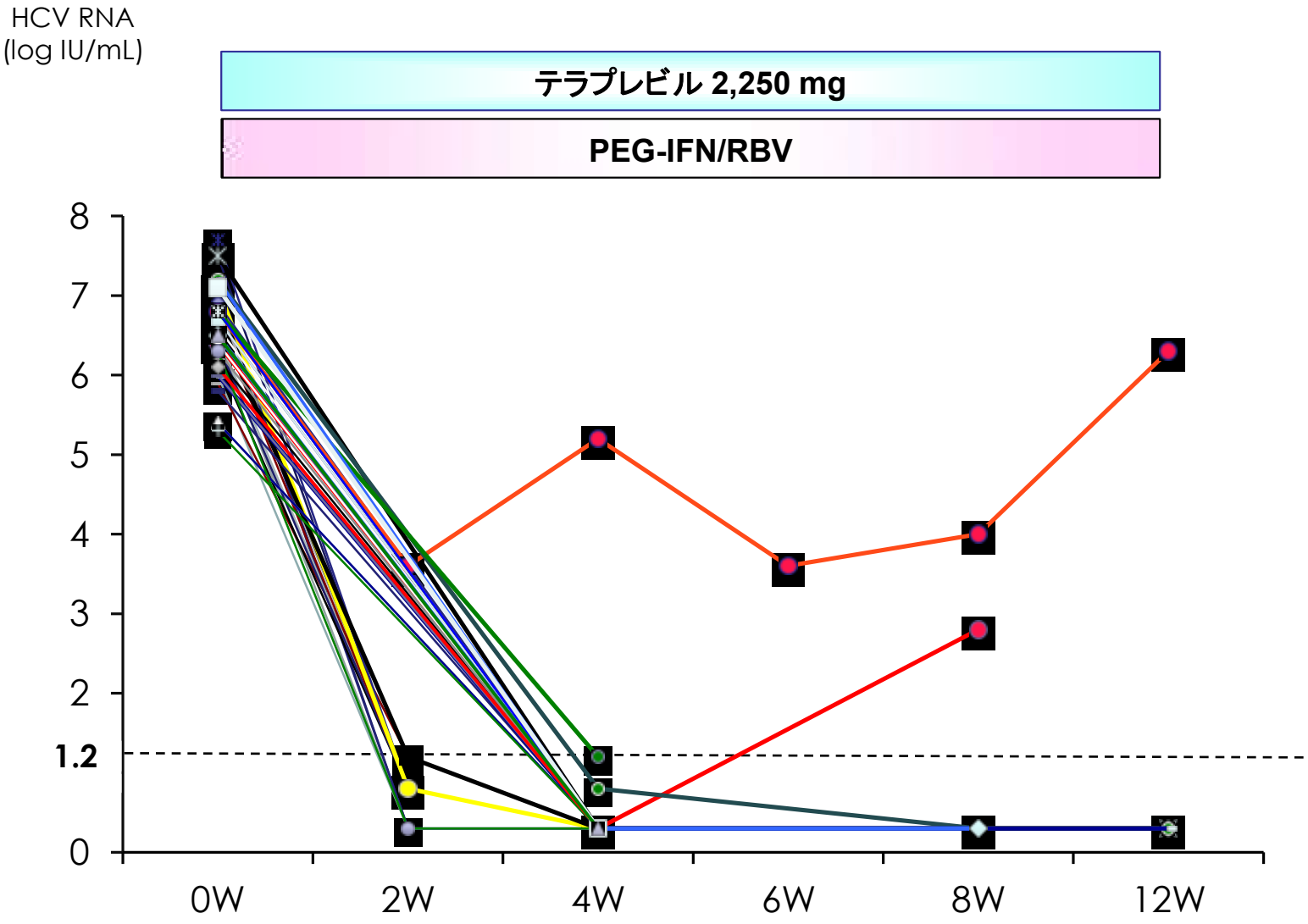
		Genotype 1	Genotype 2
ウイルス量	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL以上 300fmol/L以上 1Meq./mL以上	Peg-IFNa2b：Peg-Intron（24週間） ＋Ribavirin：Rebetol （24週間） ＋Telaprevir：Teravic（12週間）	Peg-IFNa2b：Peg-Intron ＋Ribavirin：Rebetol （24週間） IFNβ：Feron ＋ Ribavirin： Rebetol（24週間）
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL未満 300fmol/L未満 1Meq./mL未満	IFN （24週間） Peg-IFNa2a：Pegasys （24-48週間)	IFN （8 - 24週間） Peg-IFNa2a：Pegasys(24-48週間)

★Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子であるIL28Bの遺伝子及び、ウイルス側の因子である遺伝子変異（ISDR及びCore領域aa70）等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

★年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+Ribavirin併用療法を選択する。

★ Genotype 1、2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては、IFNβ＋Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

テラプレビル/PEG-IFN/RBV療法の初期ウイルス量



ウイルス陰性化率	87% (59/70例)	97% (60/62例)

Genotype1・高ウイルス量症例でPeg-IFN a2b＋Ribavirin+Telaprevir併用療法の適応（注意事項）

１．　Peg-IFN a2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、IFN+Ribavirin2剤併用治療に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応はHbの絶対値及び減少量の両方を考慮したRibavirinの減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb量低値、女性例において高いことから、これらの3剤併用療法非適応例と予測される場合、Genotype１･高ウイルス量の初回治療例では、 Peg-IFN αまたは IFNβ＋Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

２．　Peg-IFN a2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、Stevens-Johnson症候群、薬剤性過敏症症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には3剤全てを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク＆ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。

３．　Peg-IFN a2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、投与初期（1 - 7日間以内）より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

テラプレビル/PegIFN/RBVの副作用

PegIFN

発熱，白血球数低下，血小板数低下，皮疹
精神神経症状，間質性肺炎など

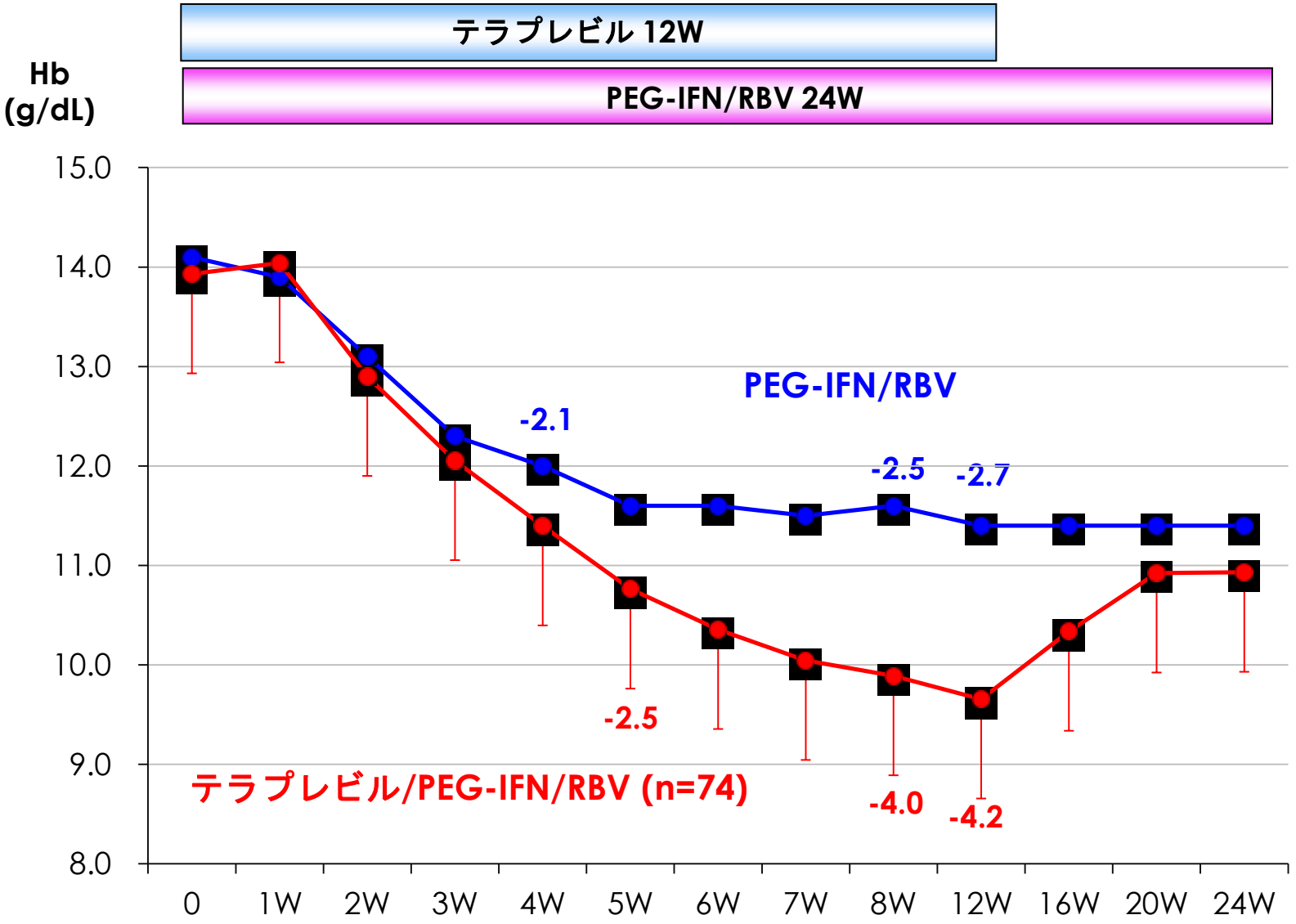
RBV

貧血，食欲低下など

テラプレビル

貧血の増悪，腎機能障害，皮膚障害，
食欲低下など

ヘモグロビン値の推移


テラプレビル 12W
PEG-IFN/RBV 24W
Hb
(g/dL)
15.0
14.0
13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
PEG-IFN/RBV
-2.1
-2.5
-2.7
-2.5
テラプレビル/PEG-IFN/RBV (n=74)
-4.0
-4.2
0
1W
2W
3W
4W
5W
6W
7W
8W
12W
16W
20W
24W

Peg-IFNa2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法の
ヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

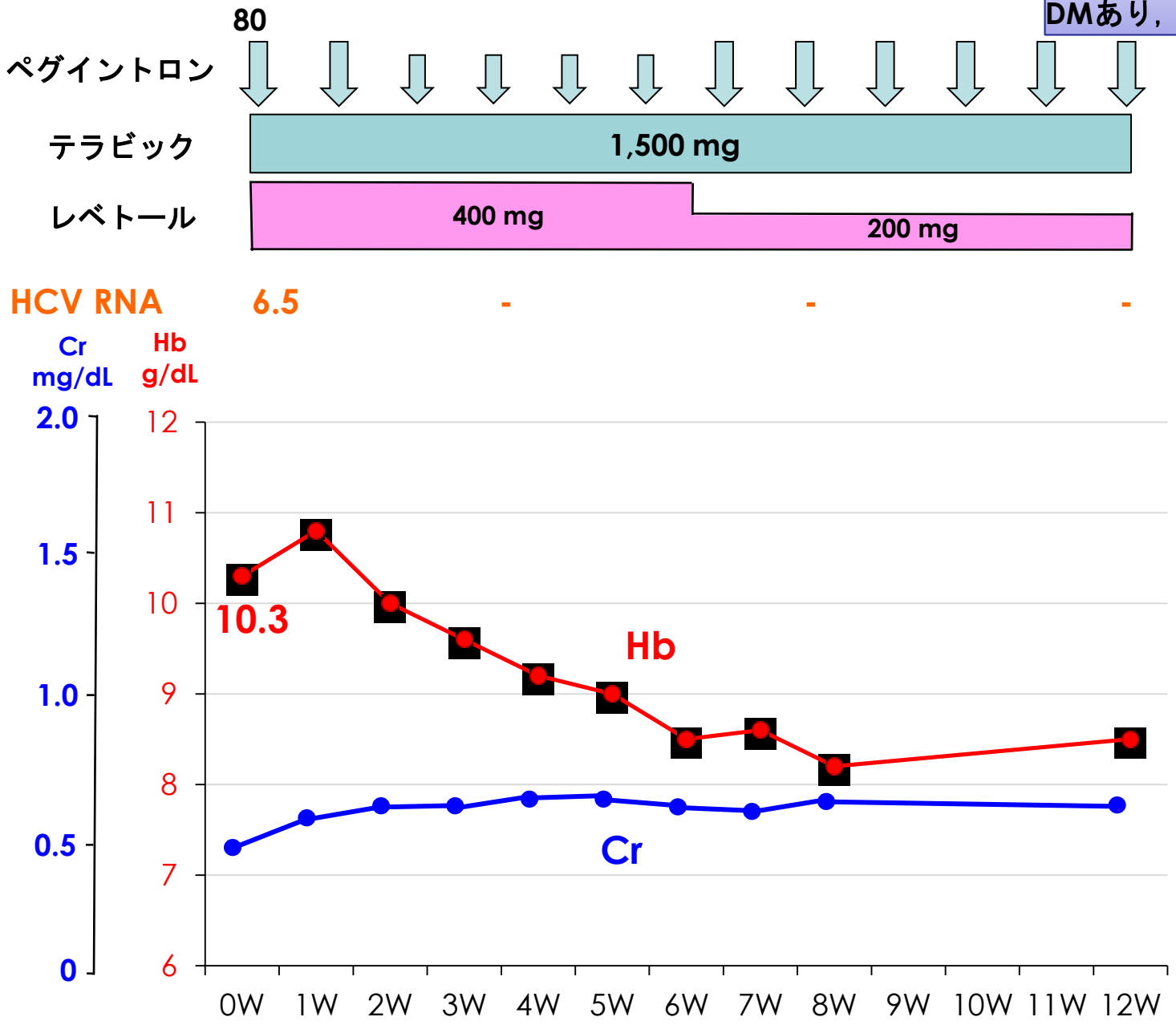
開始時Hb値 （ g/dl ）	Ribavirin	Telaprevir
14.0　以上	通常用量	通常用量 （2250mg）
13.0～14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量（1500mg）
12.0～13.0未満	200mg 減量	減量（1500mg）
12.0未満	3者併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

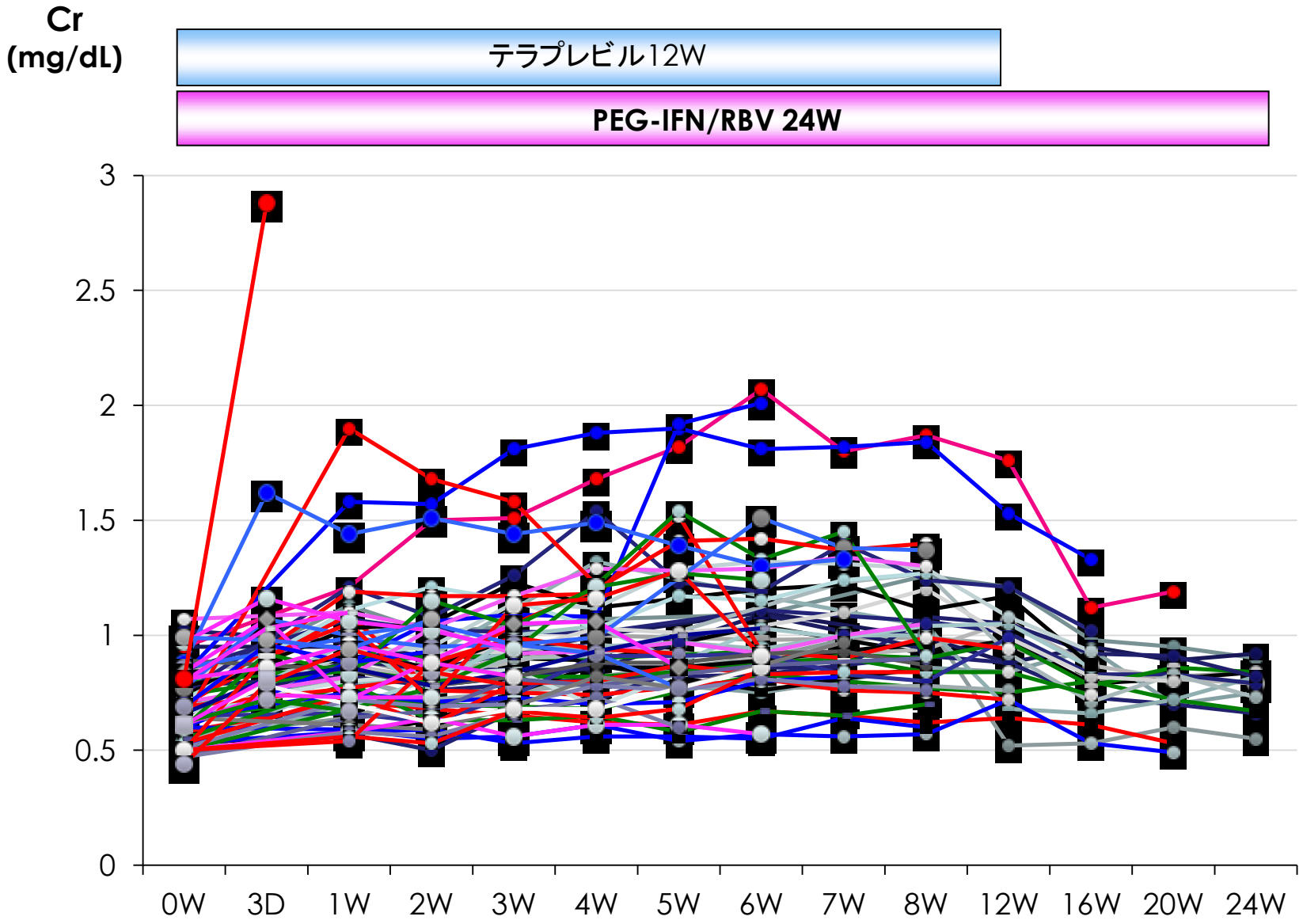
貧血を有する女性でも治療継続した症例

61歳女性

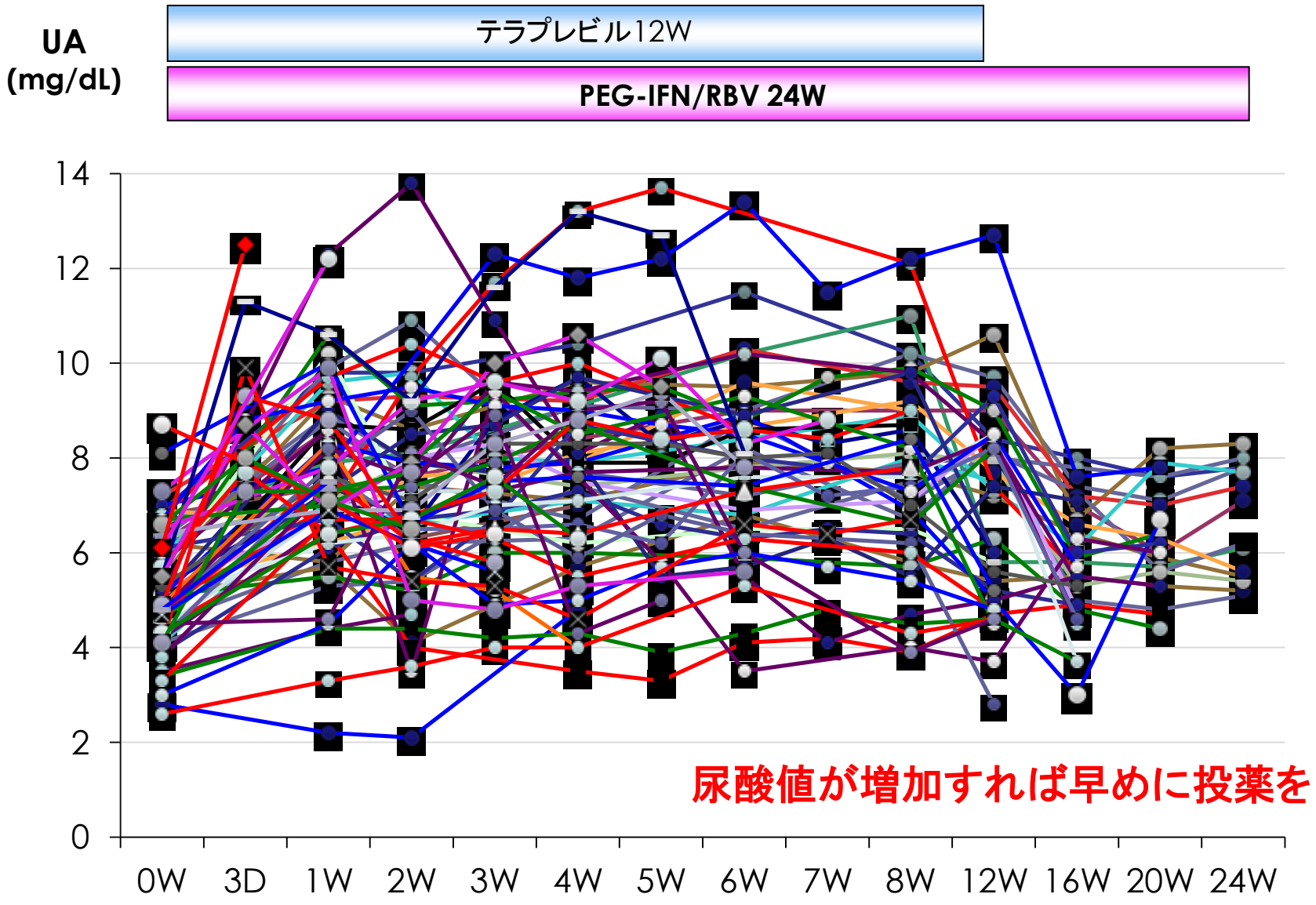
前治療再燃
IL28B TT, Core 70野生型
DMあり，HbA1c 7.0%



テラプレビル/PR療法中のCr値の推移



テラプレビル/PR療法中の尿酸値の推移



開始直後に腎機能障害を生じた症例

ペグイントロン100

テラビック 2,250 mg

レベトール 800 mg

グルコバイ，アマリール

フェブリク 30 mg

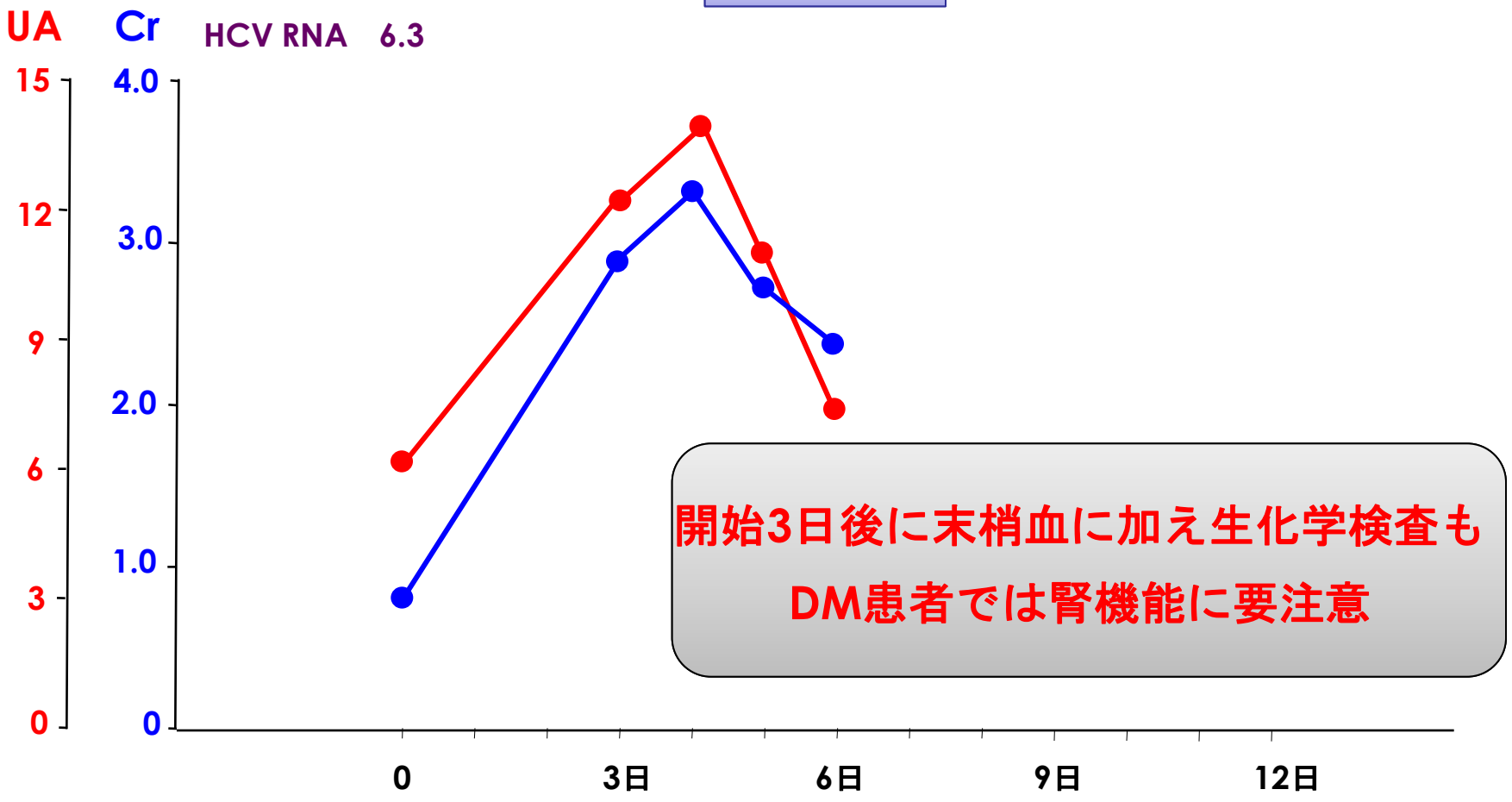
63歳，男性，C-CH (1b)

前治療Breakthrough

IL28B TG, ITPA CC

Core 70野生型

DMあり，HbA1c 5.5%



開始3日後に末梢血に加え生化学検査も

DM患者では腎機能に要注意

著明な腎機能障害を生じた症例

71歳，男性，C-CH (1b)
IL28B TT, ITPA CA
肝がん根治後

PEG-IFNα2b: 100 100 100 100 80 80 80

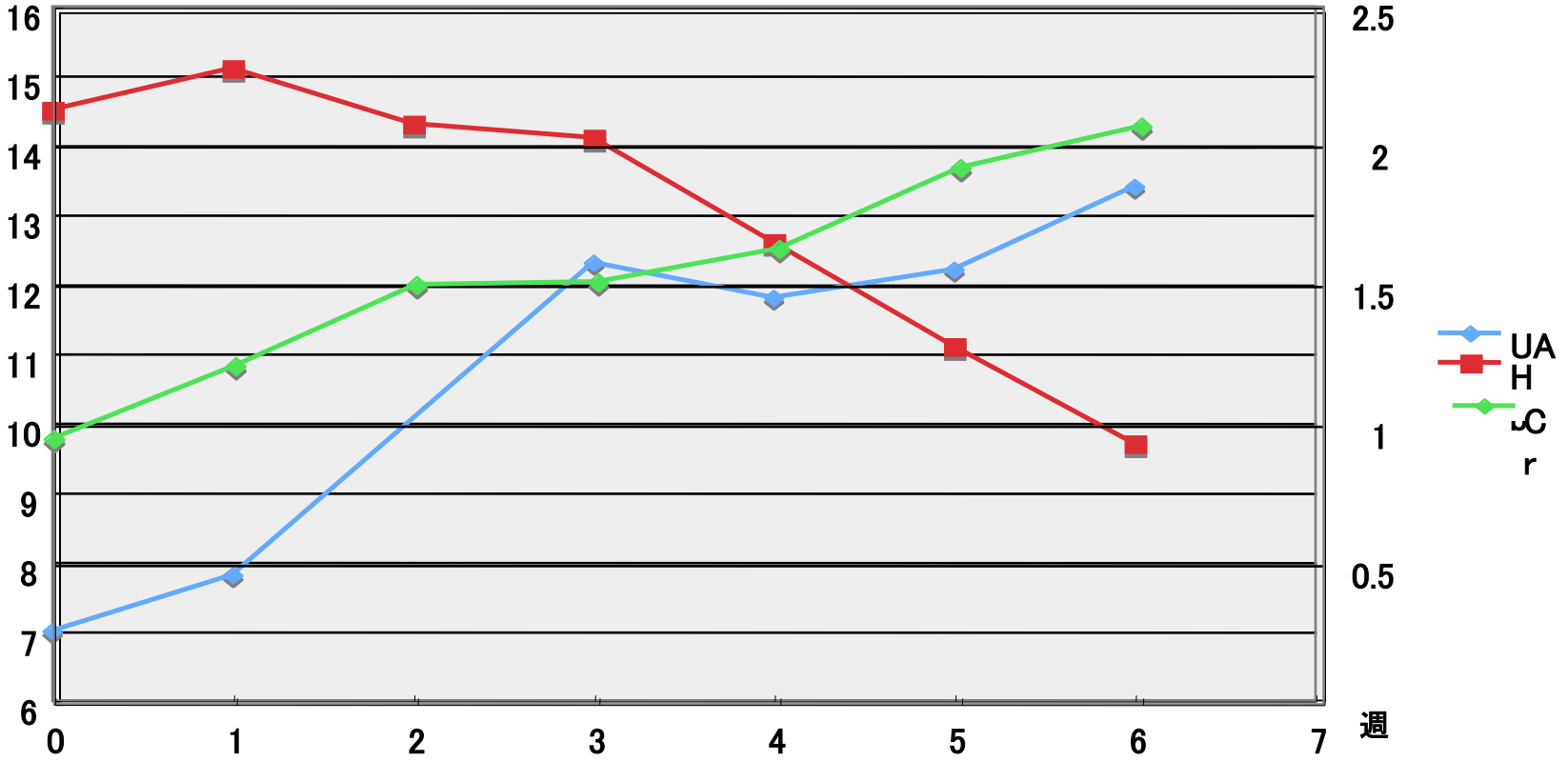
テラプレビル: 250 mg × 9錠 → × 6錠

リバビリン: 800 mg → 400 → 0

UA (mg/dl)
Hb (g/dl)
Cr (mg/dl)

食欲低下

補液　500ml/日



皮膚障害のグレード

	グレード1	グレード2	グレード3
罹患面積	体表面積の50%以下		体表面積の50%を越える全身性発疹
	限局性	多発性またはびまん性	
掻痒感	重症度の判定にはいれない		
全身症状	-	軽微な全身症状	発疹の出現や増悪に関連した新規の著明な全身症状（発熱、リンパ節腫脹等）
粘膜病変	-	潰瘍•びらんを伴わない病変	粘膜の潰瘍•びらん
眼病変	-	-	発疹の出現や増悪に関連した眼病変
表皮剥離	-	-	表皮剥離
標的病変	-	-	標的病変
水疱	-	-	小水泡、水泡
その他の特徴	-	-	浸潤を伴う紫斑

グレード1（体表面積の50%以下で限局性）

アンテベート軟膏（Ⅱ群　Very strong）
オイラックスクリーム

処方無し

グレード2（体表面積の50%以下で多発性又はびまん性）

デルモベート軟膏
オイラックスクリーム
アレジオン

マイザー軟膏（Ⅱ群　Very strong）
アンテベート軟膏（Ⅱ群　Very strong）
デルモベート軟膏（Ⅰ群　Strongest）

皮疹で中止になった症例

62歳，女性，C-CH (1b)

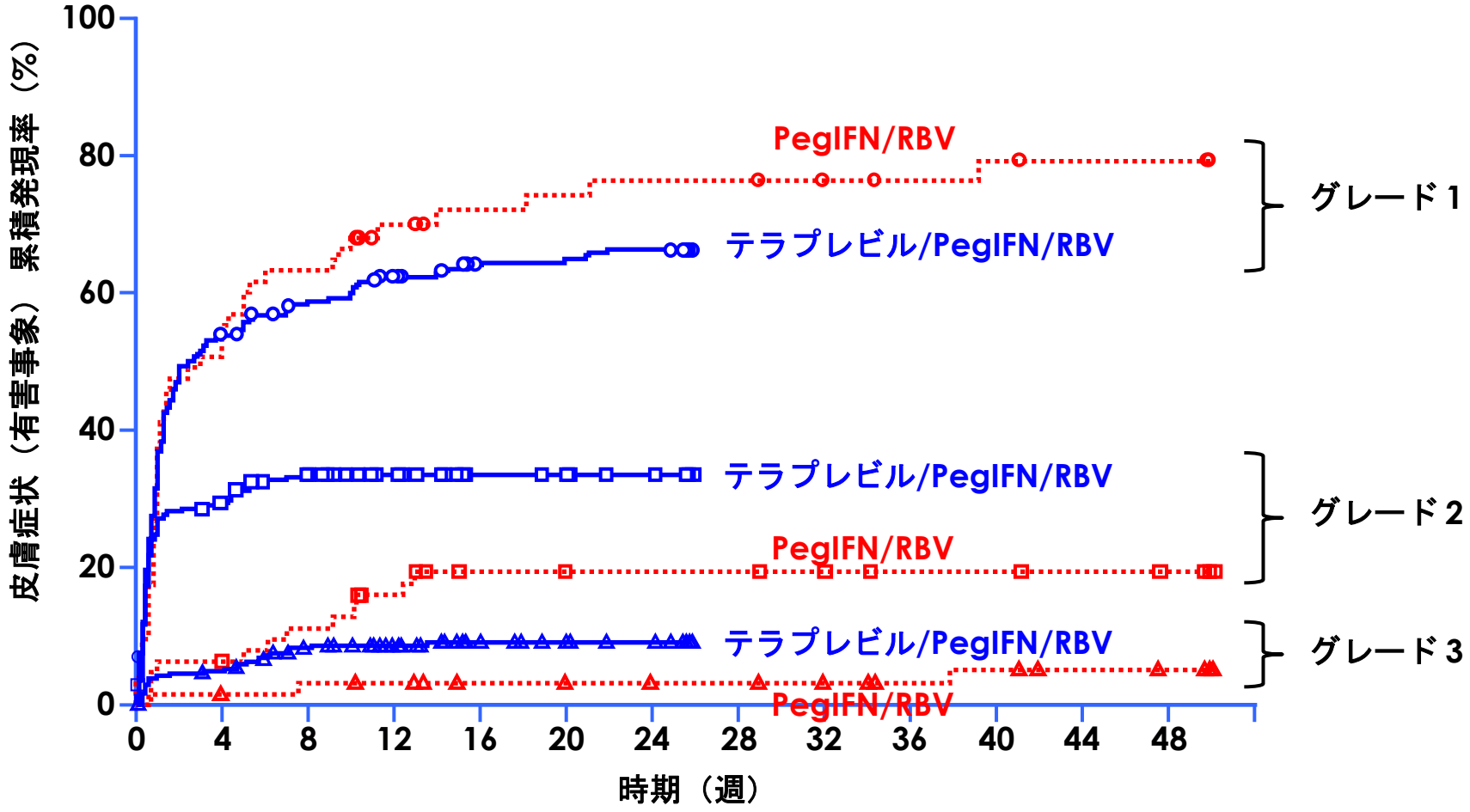
IL28B TT, ITPA CC

初回治療例

治療開始4日目で
Grade 2-3の皮疹
皮疹面積 50%
テラプレビル投与中止

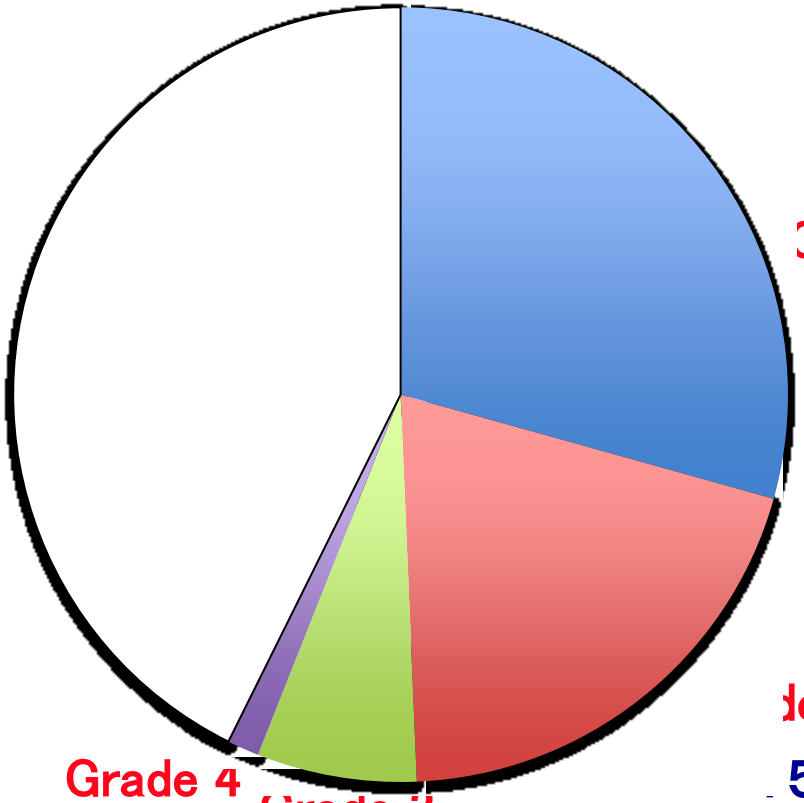
アンテベート軟膏
アレロック処方
ザイザル追加

テラプレビル+PegIFN/RBV療法による
グレード別の皮膚症状発現率
（国内臨床試験）



皮膚症状出現率

全体
74例中43例 (58%)



Grade 1
22例
(30%)

抗ヒスタミン剤
保湿ローション
リンデロンVG軟膏

de 2
5例
(20%)

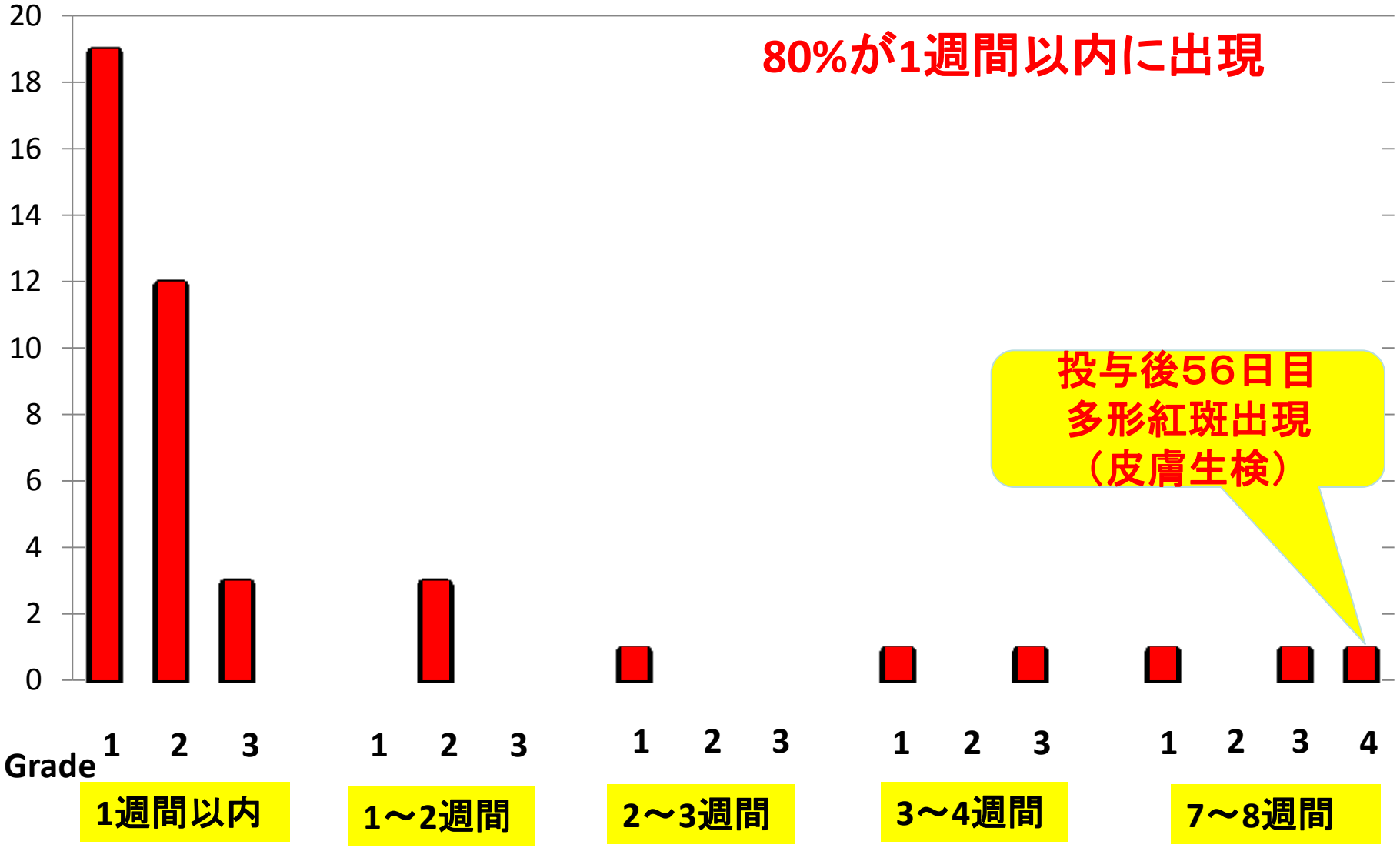
デルモベート軟膏

Grade 4
1例
(1%)

Grade 3
5例
(7%)

PSL　内服
テラプレビルは中止を考慮すべき

テラビック投与後からの皮膚症状出現状況
（広島大学病院）



66歳，男性，C-CH (1b)

IL28B TG, ITPA CC
Core 70　変異型

Dept of Gastroenterology and Metabolism

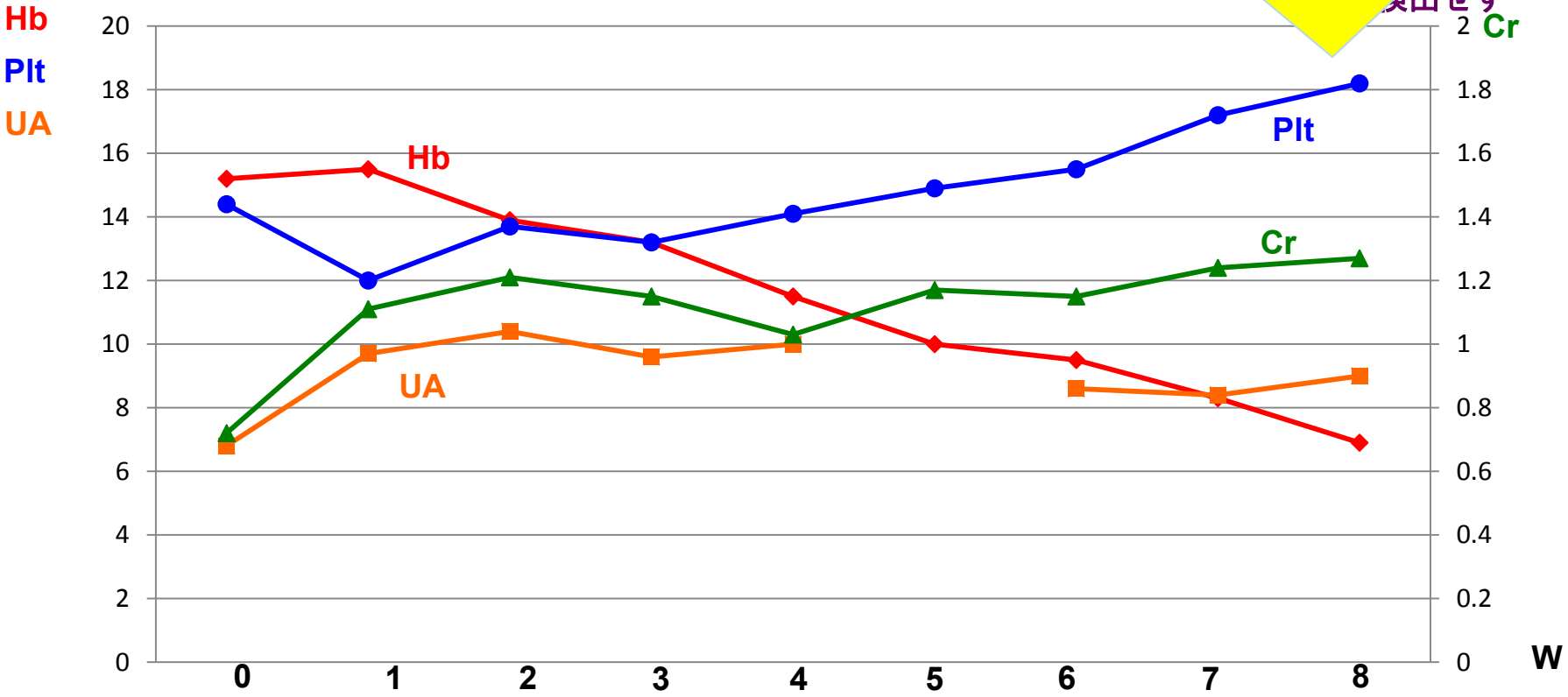
PEG-IFNα2b　80　80　80　80　80　80　80　80　80

テラプレビル　250 mg × 9錠

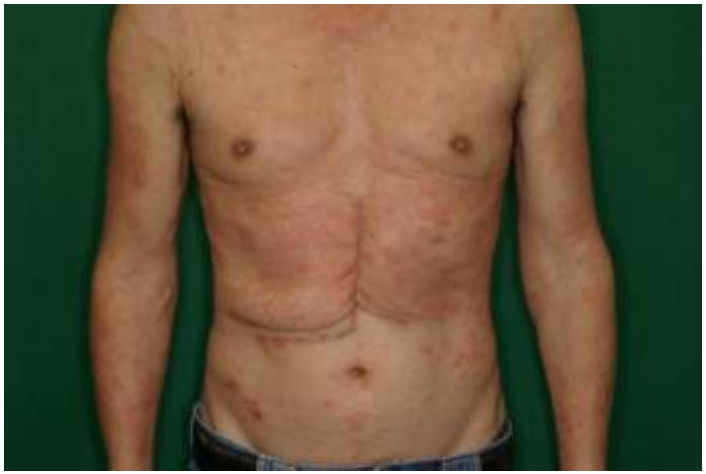
リバビリン　600 mg　400mg　200mg　中止

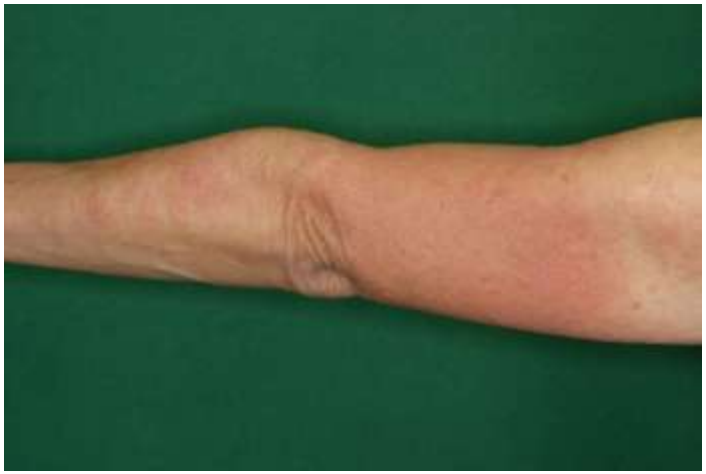
Day 55 薬疹出現
Day 56 受診 Grade 3→入院へ

HCV RNA　6.8　検出せず　検出せず



入院時　皮膚所見





注射部位反応

38度台の発熱
体幹の50%以上の皮疹
好酸球の上昇→ Grade 3
→PSL20mg内服開始,ステロイド外用薬,抗ヒスタミン薬

入院翌日　皮膚所見

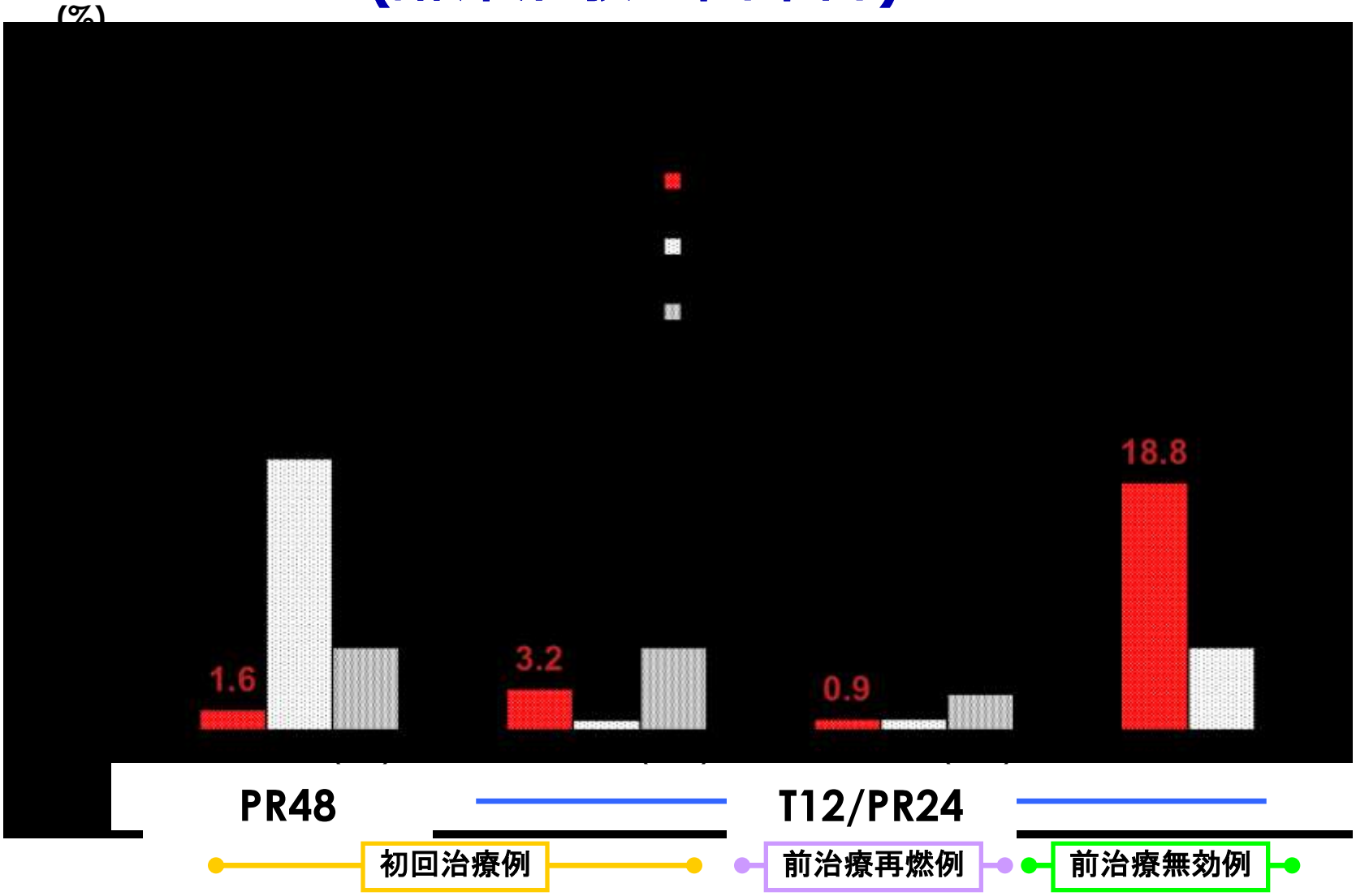
水泡出現

口唇に粘膜びらん出現

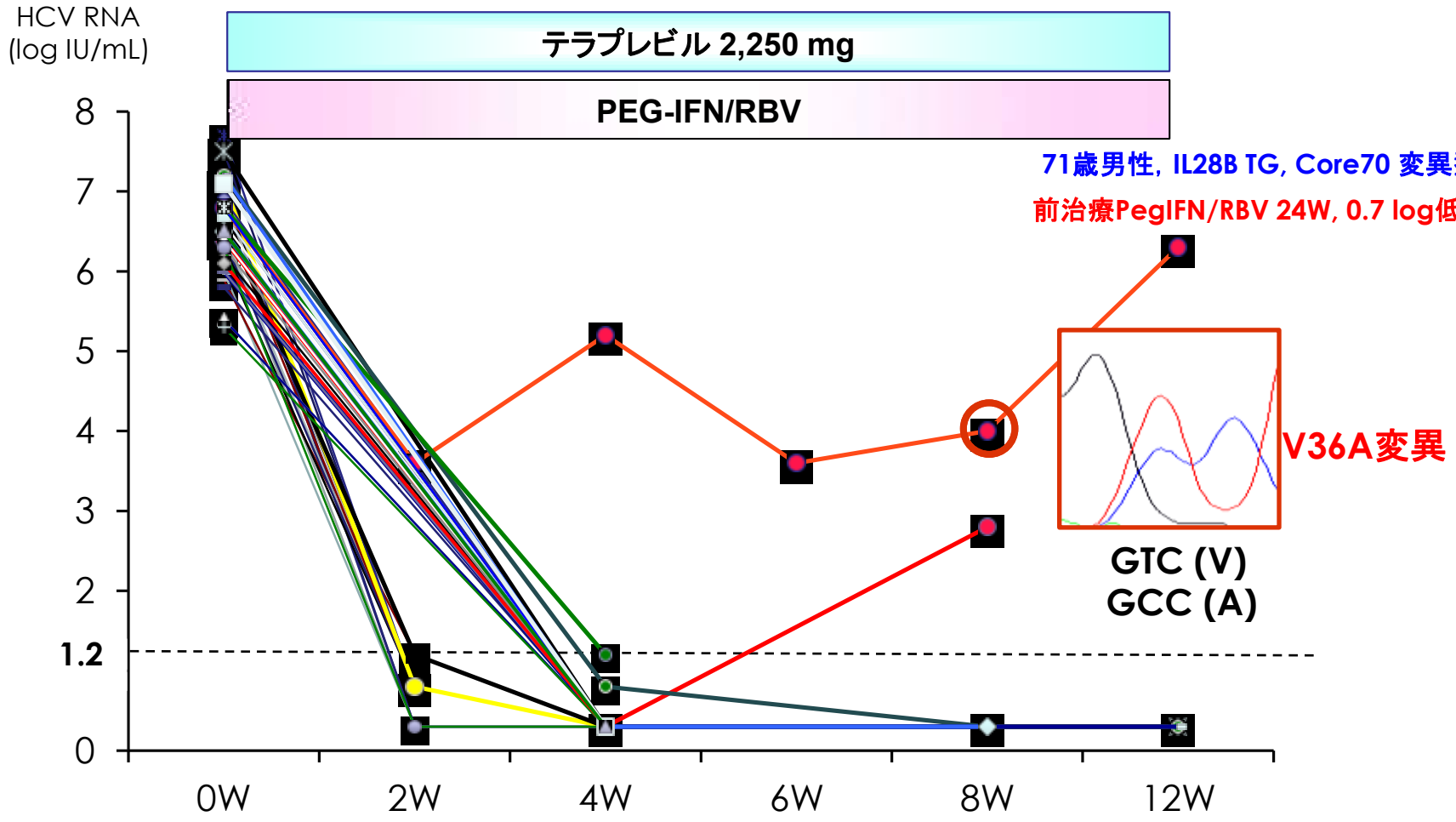
皮膚生検施行
表皮にリンパ球浸潤を伴う細胞間浮腫を認め、基底膜は不明瞭化し表皮化には軽度の浮腫を認める。
→　多形紅斑

Grade 4 Stevens-Johnson症候群

3剤併用療法中のBreakthroughの割合 (臨床治験全国集計)



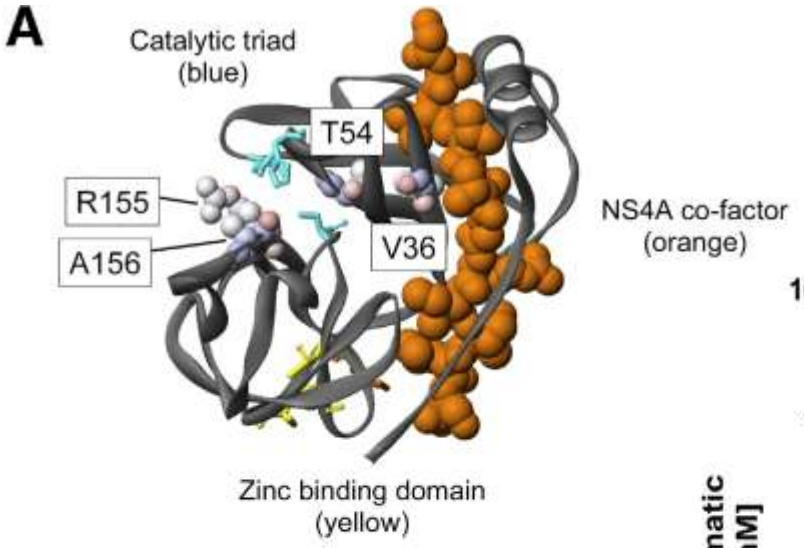
テラプレビル/PEG-IFN/RBV療法の初期ウイルス量



ウイルス陰性化率	87% (59/70例)	97% (60/62例)

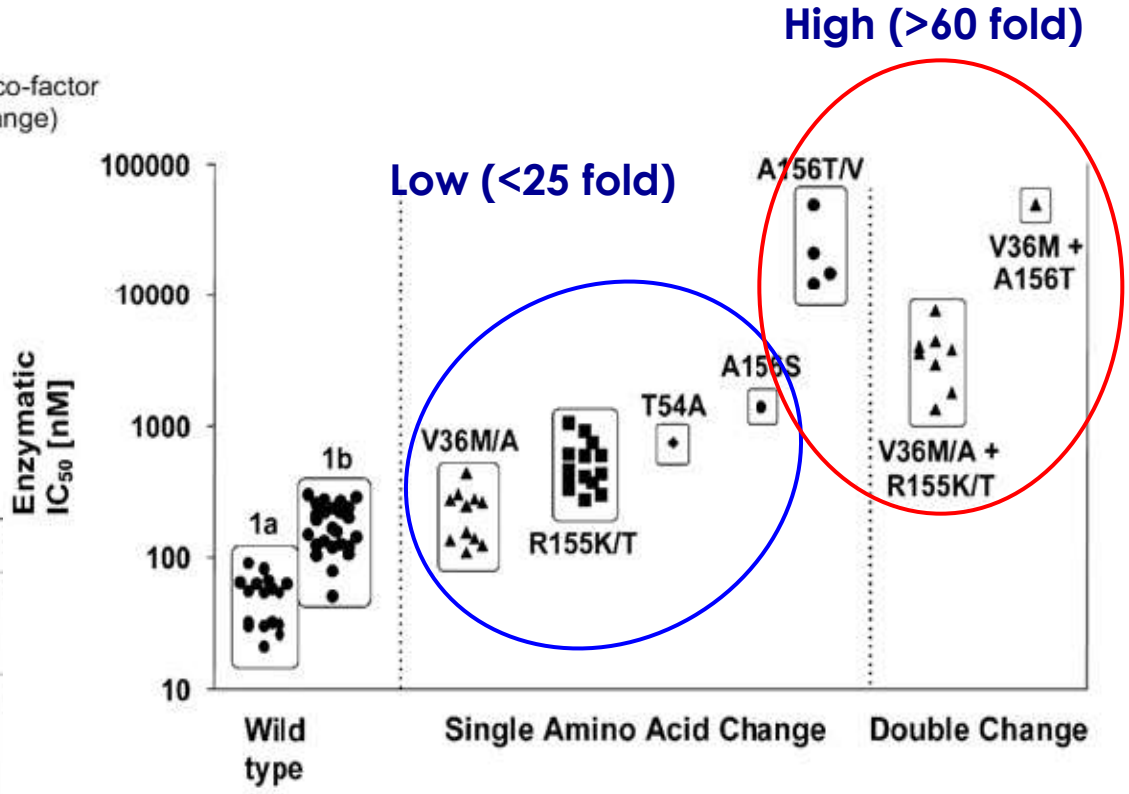
前治療無効例は，テラプレビル耐性株の出現に注意!!

Telaprevir耐性変異

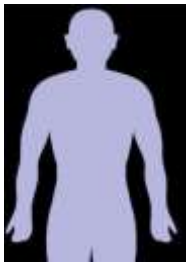


B HCV protease inhibitor resistance mutations

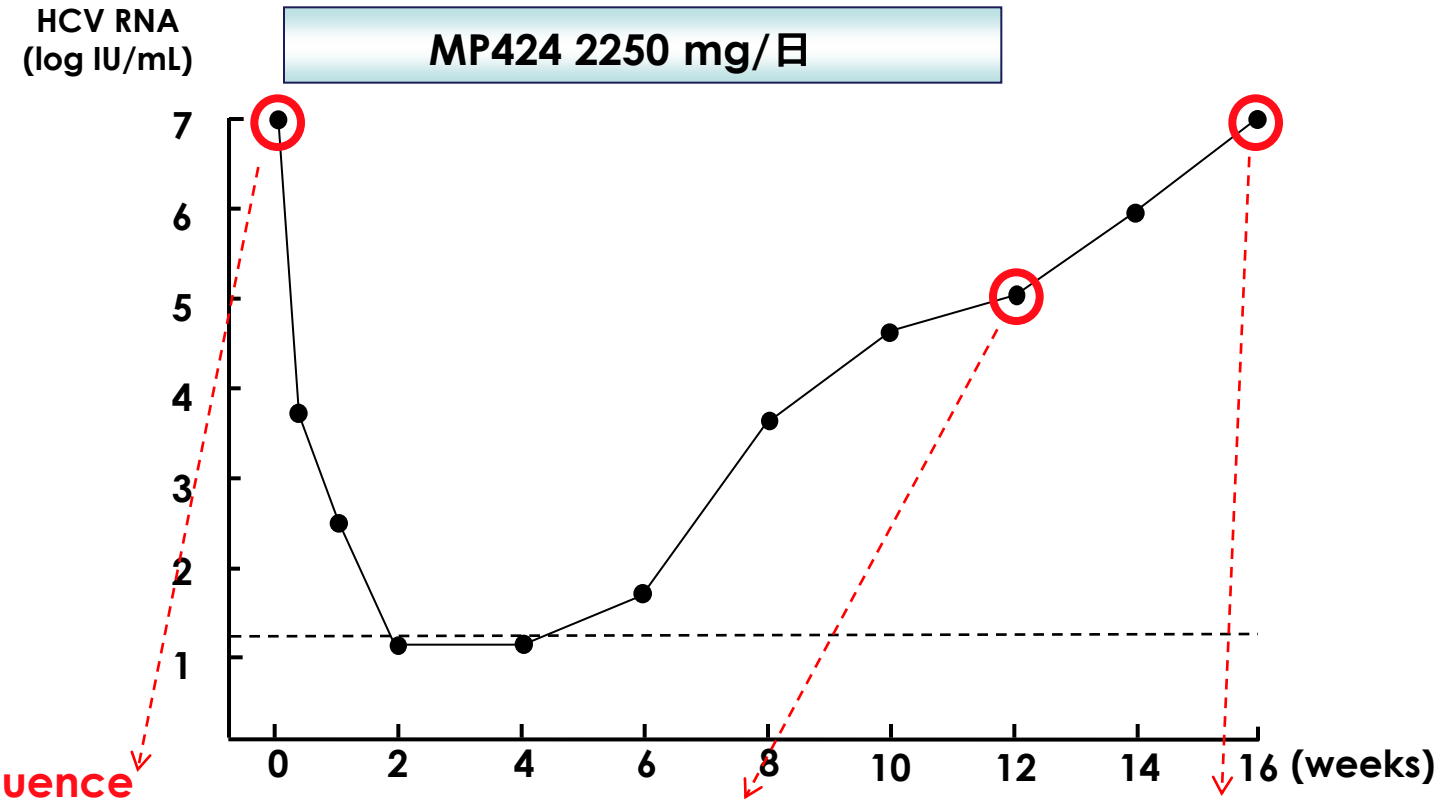
	Telaprevir	BILN 2061	SCH6	SCH 503034
In vitro	A156S/V/T[23,31]	R155Q[22,25] A156V/T[22,25] D168V/A/Y[22,25]	A156V/T[24] R109K[24]	A156S/T[35] T54A[35] V170A[35]
In vivo	V36M/A T54A R155K/T A156S/V/T	No data	No data	T54A[19]



Sarrazin C, et al., Gastroenterology 2007

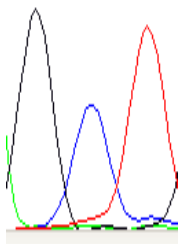


テラプレビル単独投与患者



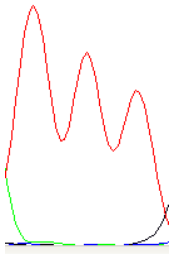
Direct Sequence

NS3
aa156



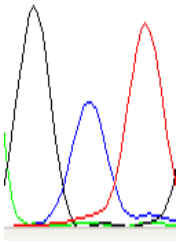
GCT (A)

野生型



TTT (F)

A156F変異



GCT (A)

野生型

テラプレビル/PEG-IFN/RBV療法の非SVR例において認められたアミノ酸変異の割合

アミノ酸変異	Gneotype 1a＋1b (N=57)	Gneotype 1a (N=2)	Gneotype 1b (N=55)
36，54，155，156位のいずれか	68% (39)	50% (1)	69% (38)
R155K	5% (3)	50% (1)	4% (2)
V36M	5% (3)	50% (1)	4% (2)
V36M＋R155K	2% (1)	50% (1)	0% (0)
A156T/V	7% (4)	0% (0)	7% (4)
T54A	37% (21)	0% (0)	38% (21)
T54S	4% (2)	0% (0)	4% (2)
V36A/C	21% (12)	0% (0)	22% (12)
A156S	14% (8)	0% (0)	15% (8)
T54S＋A156S，F43C，V36F	2%未満	0% (0)	2%未満

「テラビックR錠250mg　審査報告書」より引用改変

テラプレビルのまとめ

✓十分量投与できれば，抗ウイルス効果は高く，24週間で高いSVR率が見込める.

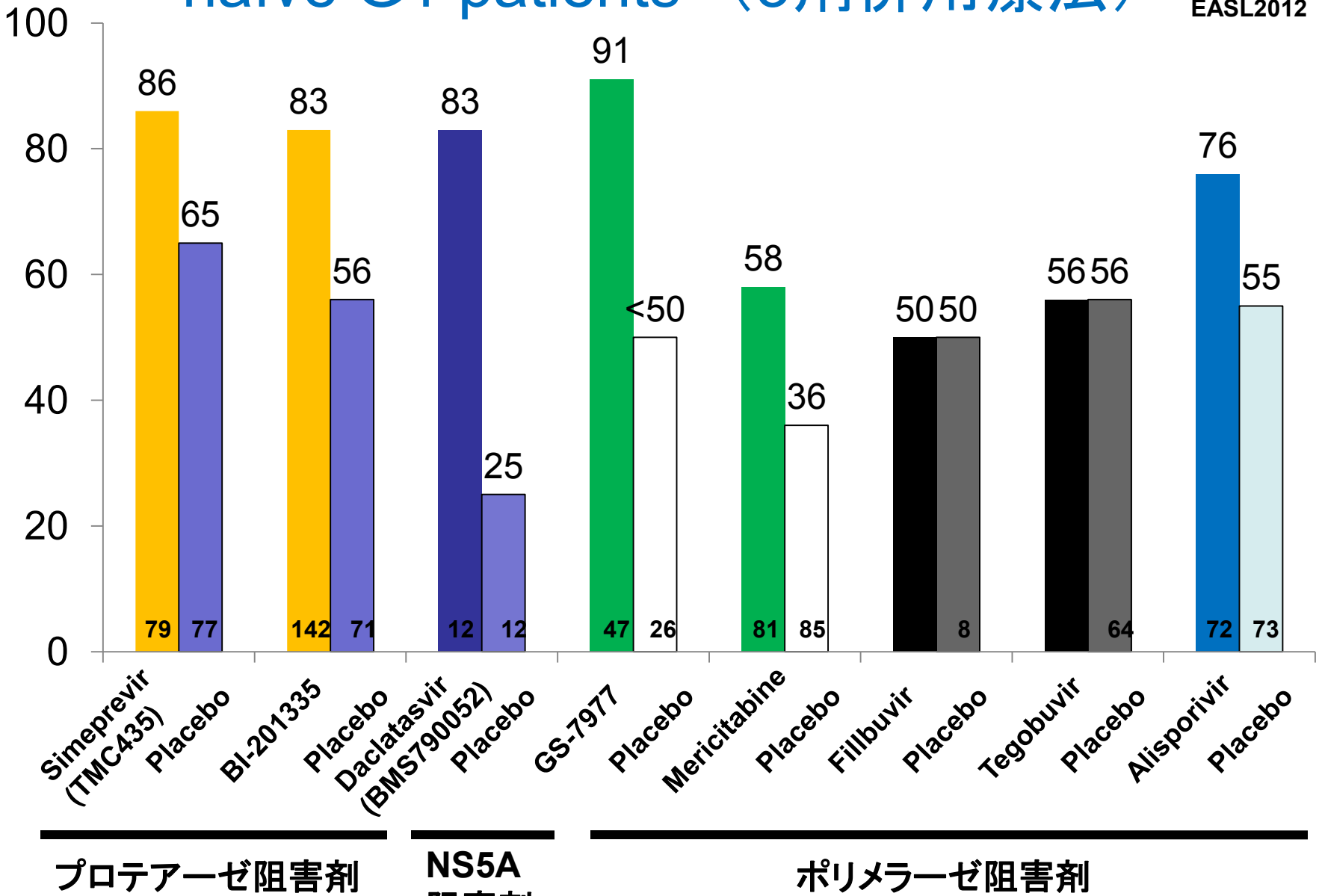
✓貧血，腎機能障害，皮膚障害，食欲低下など種々の副作用が有り，適切な対処を行わないと，治療中止に追い込まれ，最悪の場合生命の危険がでることがある.

✓テラプレビル耐性株の出現の可能性が有り（特にIL28 TG, GG例），中途半端な投与量でのテラプレビル投与継続は，耐性株出現のリスクを高める.

✓治療可能な症例を，副作用出現を恐れて治療しないのは得策ではない．投与可能な症例に対しては，肝臓専門医がしっかり連携を取り，副作用の出現に注意しながら，治療すべき.

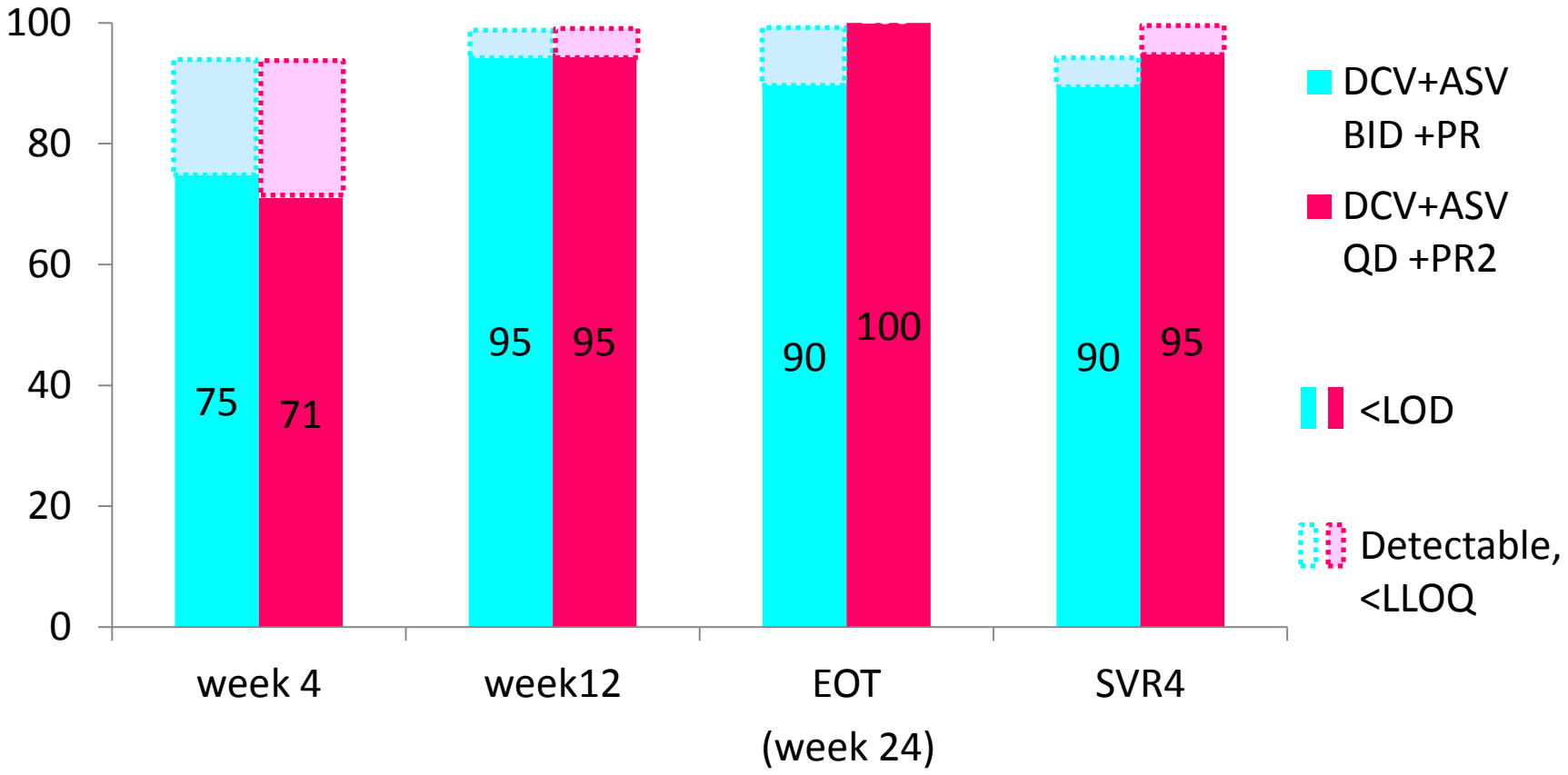
DAAs in Development: SVR in Treatment-naïve G1 patients （3剤併用療法）

EASL2012



NS5A阻害剤　　プロテアーゼ阻害剤　　4剤併用療法

Daclatasvir + Asunaprevir + PegIFN/RBV in G1 null responders (2剤無効例に対する)



Lok et al. EASL2012 #1415

LOD: Limit of detection = 10IU/mL,
LLDQ: Low limit of quantification =25IU/mL

DAAの耐性profile

第一世代プロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル)

第二世代プロテアーゼ阻害剤
(TMC435, MK7009, BI 201335)

Target	Variant	NS3 Linear	NS3 Macrocyclic	NS5A inhibitor	NS5B nucleoside	NS5B Palm	NS5B Thumb	NS5B Finger	IFN	RBV
NS3 Protease	V36M	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	T54A	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	R155K	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	A156T	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	D168V	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NS5A	L28V	S	S	R	S	S	S	S	S	S
	Y93H	S	S	R	S	S	S	S	S	S
NS5B	S282T	S	S	S	R	S	S	S	S	S
	C316Y	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	M414T	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	R422K	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	M423T	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	P495S	S	S	S	S	S	S	R	S	S

S = Susceptible
(< 4 fold shift in HCV replicon EC50)

R = Resistant
(>4 fold increase in EC50)

http://www.hivforum.orgより引用改変

進行中のIFN非使用DAAs併用療法の臨床試験

	プロテアーゼ阻害剤	NS5A阻害剤	核酸型ポリメラーゼ阻害剤	非核酸型ポリメラーゼ阻害剤	製造元	Phase
1	ABT-450/r		ABT-072		Abbott / Enanta	II
2	ABT-450/r		ABT-333		Abbott / Enanta	III
3	ABT-450/r		ABT-267		Abbott / Enanta	III
4	BI201335			BI207127	Boehringer Ingelheim	II
5	Asunaprevir	Daclatasvir			BMS	III
6		Daclatasvir	GS-7977		BMS/ Gilead	II
7	TMC435	Daclatasvir			BMS/ Gilead / Tibotec	II
8	Bpceprevir		Mericitabine		Merck / Genentech	II
9	GS-9256			Tegobuvir	Gilead	II
10	TMC435		GS-7977		Gilead / Tibotec	II
11	Danoprevir		Mericitabine		Genentech	II
12	Telaprevir			VX-222	Vertex	II
13	TMC435			TMC647055	Medivir / Tibotec	II

HCV Advocate（http://www.hcvadvocate.org/index.asp）より検索　2012年10月現在

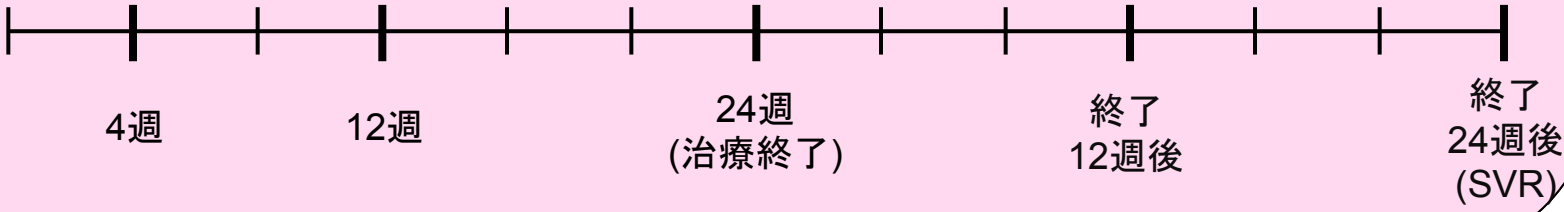
プロテアーゼ阻害剤 ＋ NS5A阻害剤
臨床治験Phase 2a 試験

前治療無効例（12例）

コホート1	Asunaprevir 600 mg，1日2回 ＋Daclatasvir 60 mg，1日1回	Follow-up x 24週
コホート2	Asunaprevir 200 mg，1日2回 ＋Daclatasvir 60 mg，1日1回	Follow-up x 24週

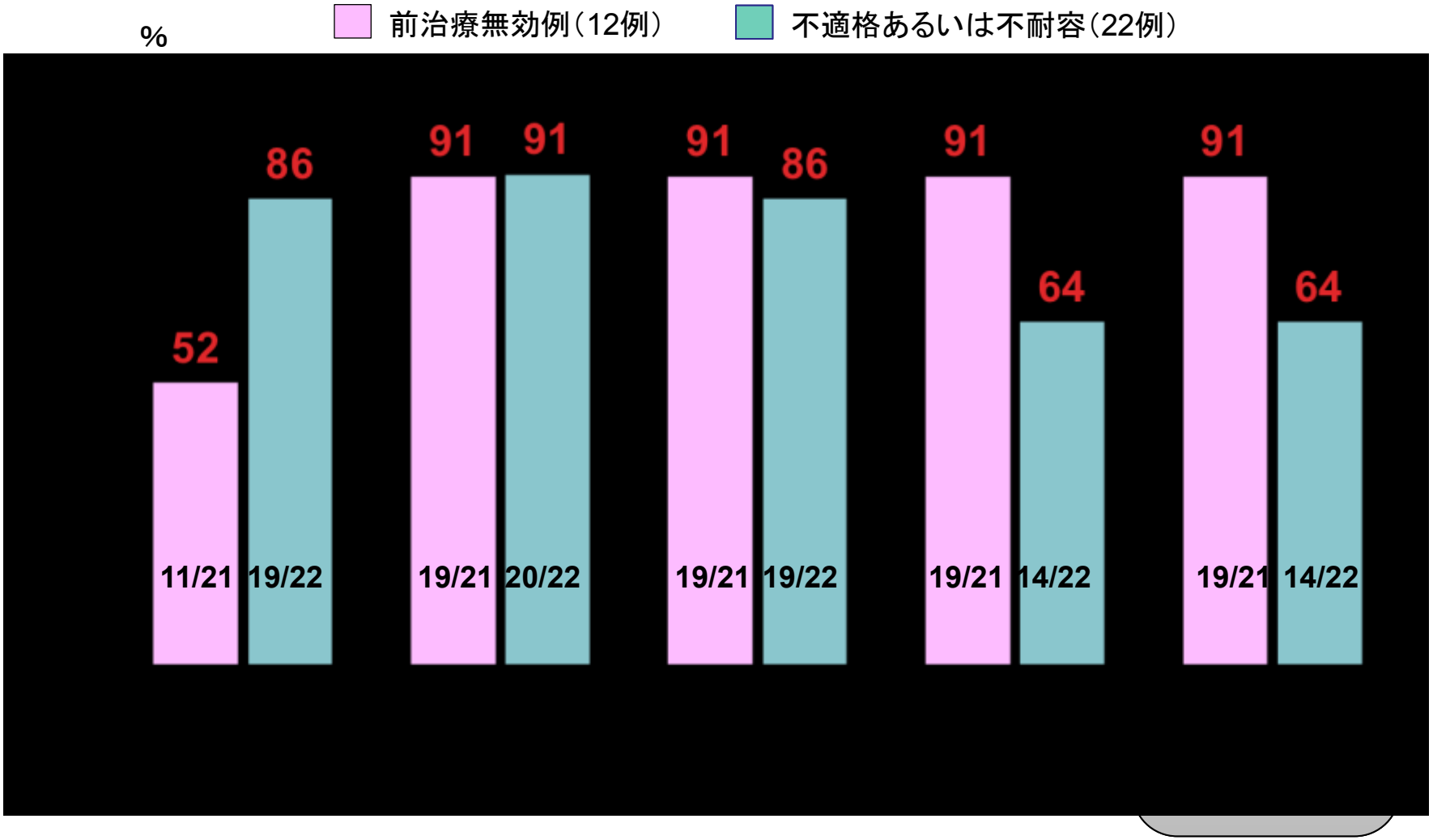
不適格あるいは不耐容（22例）

コホート3，4	Asunaprevir 200 mg，1日2回 ＋Daclatasvir 60 mg，1日1回	Follow-up x 24週



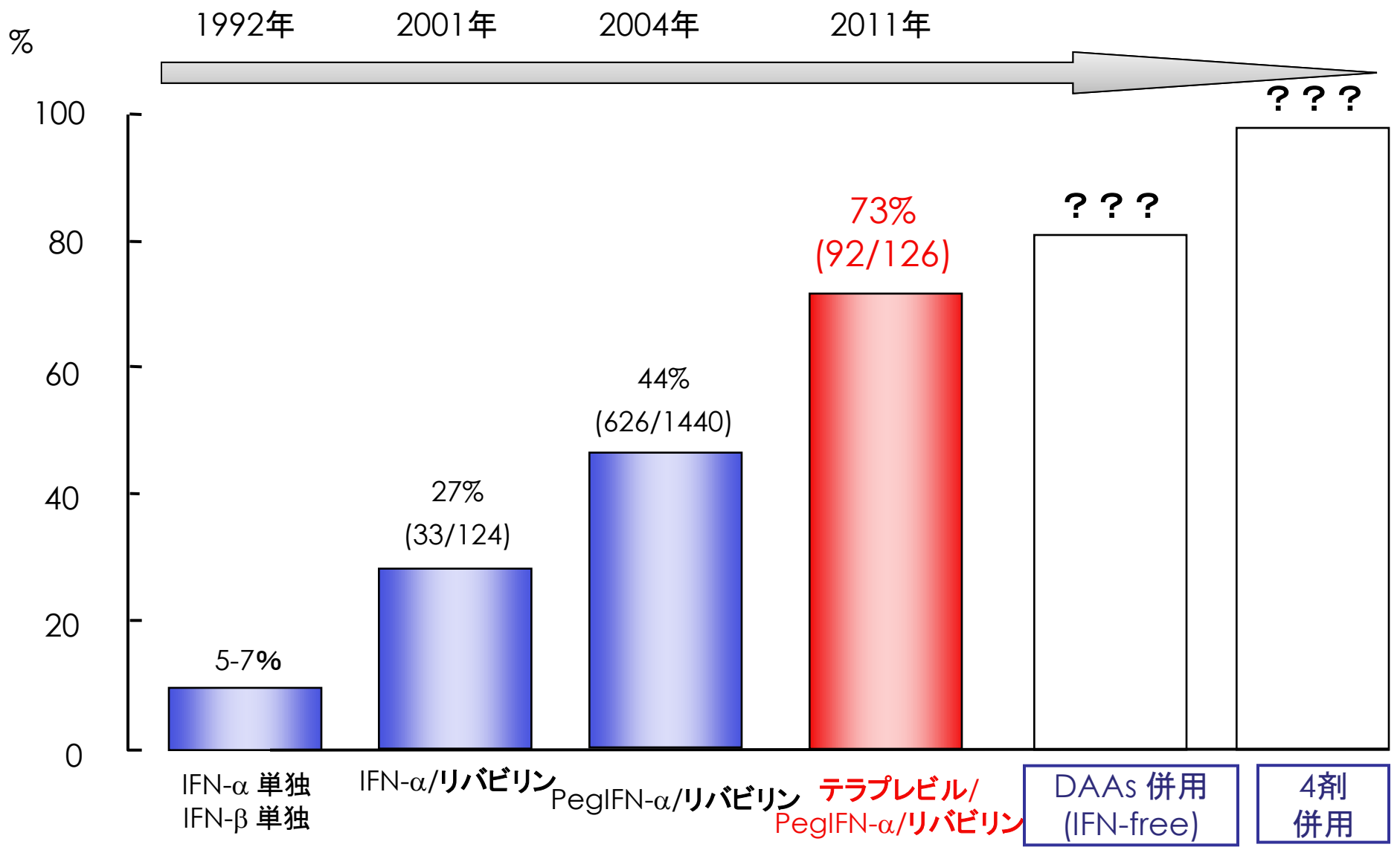
Chayama K, et al: Hepatology 2012
Suzuki F, et al: EASL 2012, Abstract 2344

プロテアーゼ阻害剤 ＋ NS5A阻害剤
ウイルス陰性化率



Suzuki et al: EASL 2012, Abstract 2344

1b型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する IFNの治療成績の変遷



まとめ

•テラプレビルを用いた3剤併用療法は，SVR率は高いが副作用も強い

•第2世代の3剤併用療法は，SVR率は同程度で副作用は比較的軽い（現在治験進行中）

•IFN非使用の内服2剤併用療法は，SVR率は同程度で副作用は非常に少ない．（現在治験進行中）

•4剤併用療法は，ペグリバ2剤の無効例に対しても，非常に高いSVR率おそらく最強の治療法となるであろう．（治験は未定）

肝臓学会内では①とりあえずテラプレビルで治療して，ダメなら次の治療にかける，②発癌しそうな一部の症例を除いては，次世代の治療を待つべき，の意見に二分されている．
新薬がでるまでに肝炎が進行しないよう，肝炎を抑える治療も重要