

(独)国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター主催
平成26年12月5日
市川

C型肝炎治療の最新情報

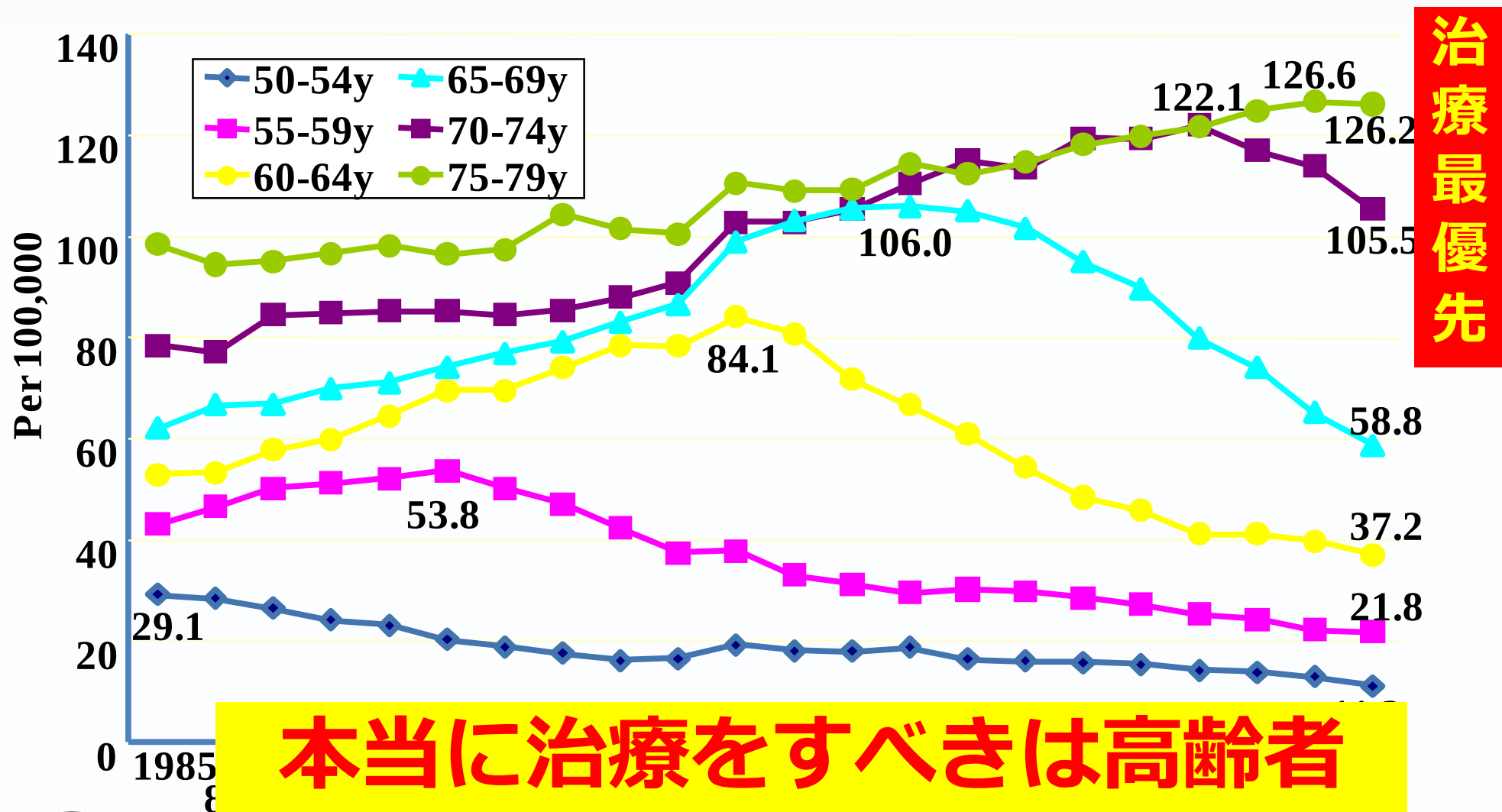
(独)国立国際医療研究センター 国府台病院
肝炎・免疫研究センター
センター長 溝上 雅史



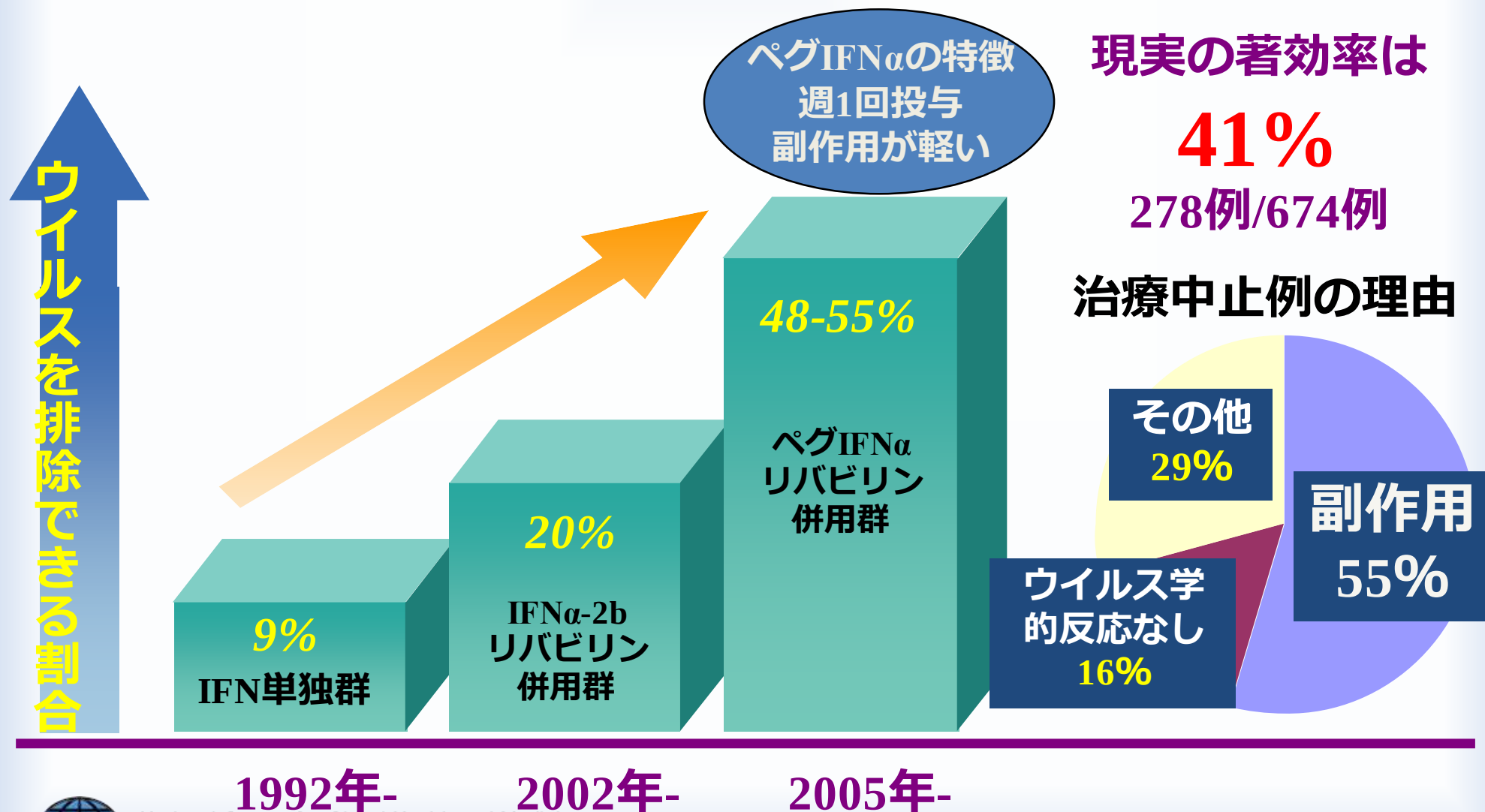
National Center for Global Health and Medicine
Research Center for Hepatitis and Immunology

MM

大阪における肝がんの1985-2006の動向



HCV1b高ウイルス例に対する インターフェロンの治療効果の変遷



抗HCV治療の転換点

Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome

Takaji Wakita^{1,7}, Thomas Pietschmann^{2,7}, Takanobu Kato^{1,3,4}, Tomoko Date¹, Michiko Miyamoto¹, Zijiang Zhao¹, Krishna Murthy⁵, Anja Habermann⁶, Hans-Georg Kräusslich⁶, Masashi Mizokami³, Ralf Bartenschlager^{2,7}, and T Jake Liang⁴

(*Nat Med* 11:791-769, 2005), (1921 citations)

C型肝炎ウイルスが試験管で増殖可能

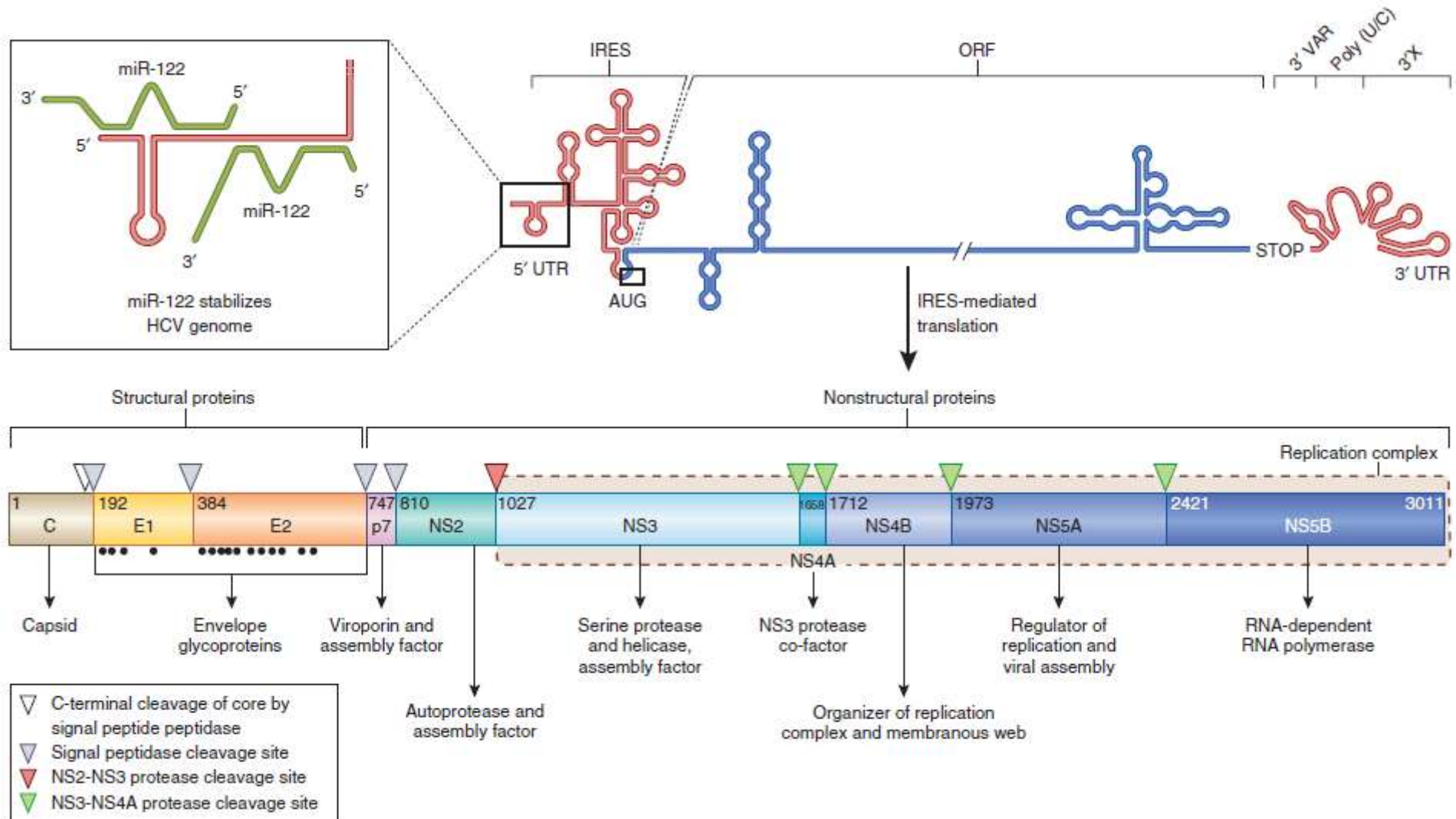
C型肝炎ウイルスの解析

薬剤スクリーニング可能

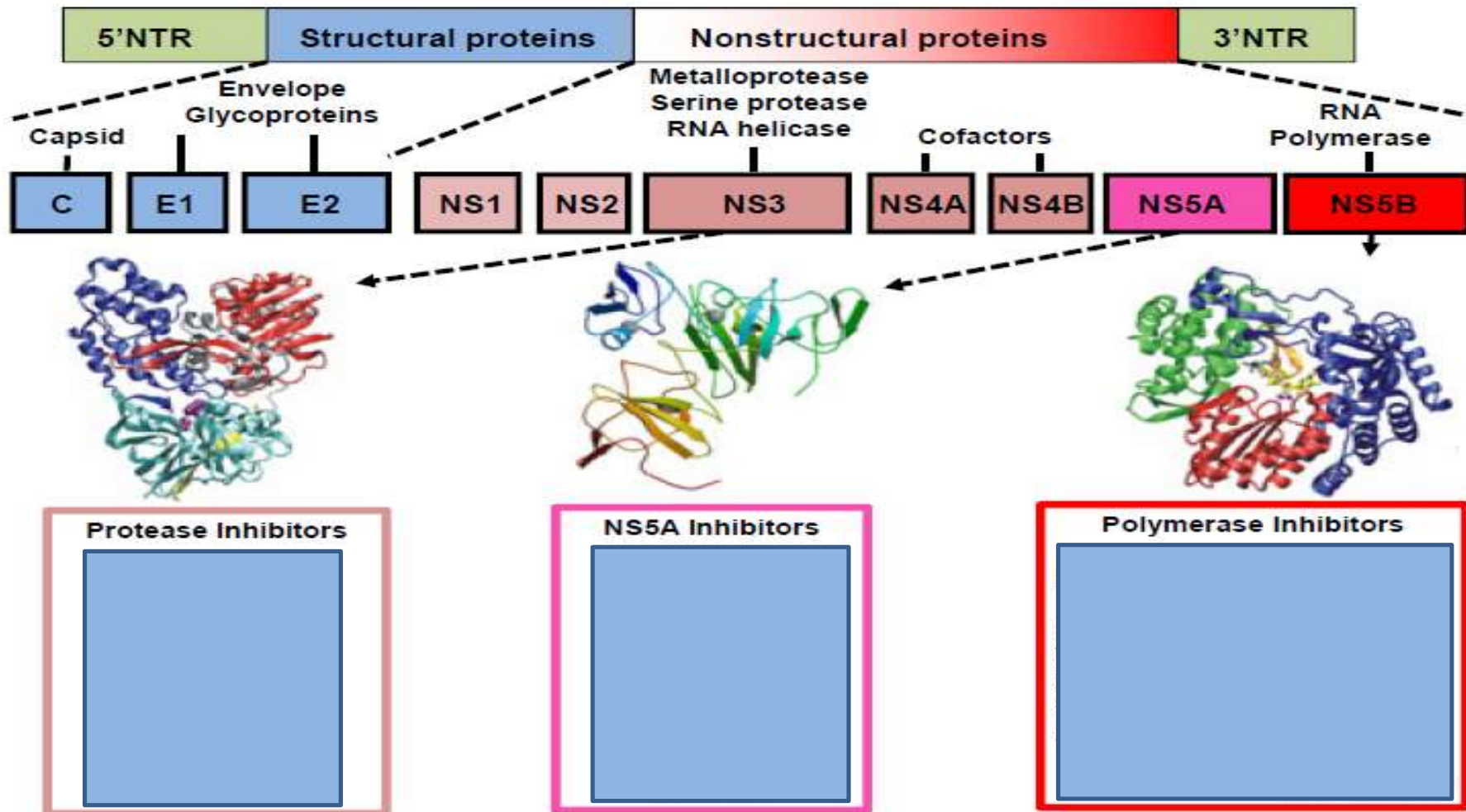
新規薬剤の開発

耐性株の解析可能

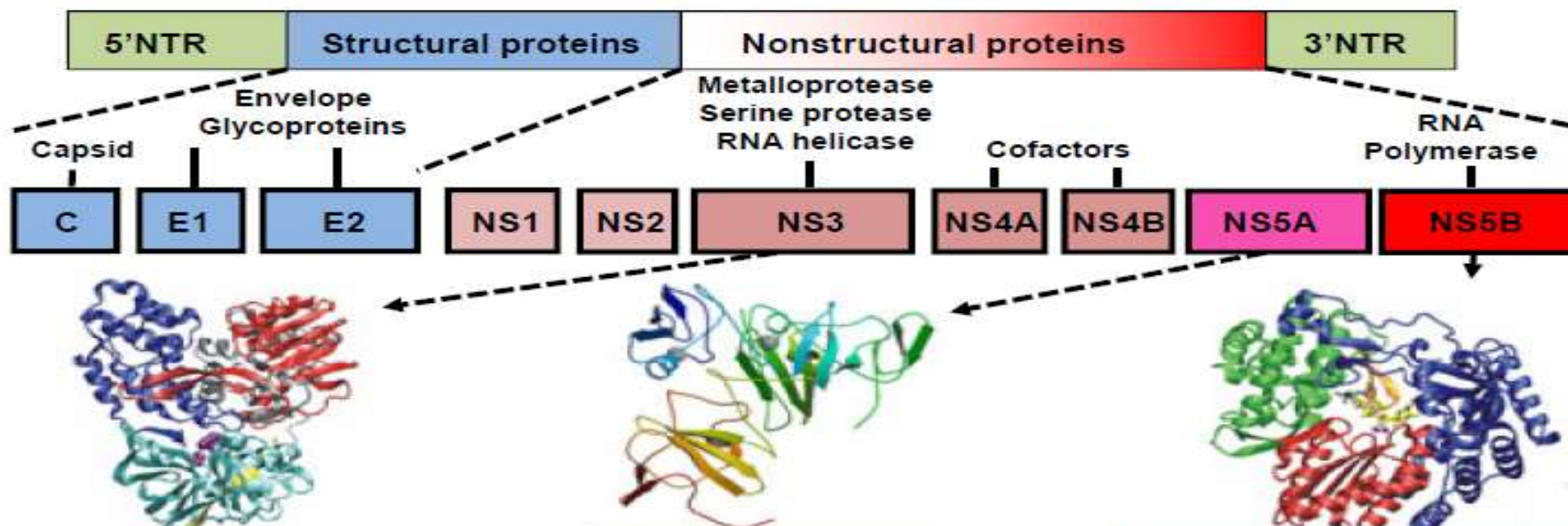
C型肝炎ウイルスの遺伝子構造の解明



HCVに直接働く各種薬剤の作用部位が絞り込まれた



第一世代NS3薬剤とIFN/RBVの併用療法



Protease Inhibitors

Telaprevir
Boceprevir

第一世代

ABT-450
MK-5172
Sovaprevir
ACH-2684

+

ペグインターフェロン
+
リバビリン

治療効果↑
IFNの治療期間↓
副作用↓

テラプレブ (HCVNS3プロテアーゼ阻害剤)と ペグインターフェロン/リバビリン併用試験

48週間治療 コントロール群82名	ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 180 μ g			48%
	リバビリン1000-1200mg			
24週間治療群 81名	ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 180 μ g			68%
	リバビリン1000-1200mg			
	テラプレブ 750mgx3			
12週治療群 82名	ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 180 μ g			62%
	リバビリン1000-1200mg			
	テラプレブ 750mgx3			
リバビリンなし群 78名	ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 180 μ g			36%
	テラプレブ 750mgx3			
		0週目	12週目 24週目 48週目	

治療期間↓ & 治療効果↑

Telaprevirで出現した皮膚症状



① SJS (グレード3):SVR



② 多形紅斑 (グレード3):再燃



③ 中毒性皮疹 (グレード2):SVR



④ 薬疹 (グレード2):SVR

- ① 3剤中止(44日目):体表面積50%超、紅斑、粘膜の潰瘍・びらん、表皮剥離、結膜発赤、発熱39.3℃、リンパ節腫脹
② 3剤中止(T:9日目、PR:15日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性、紅斑、発熱37.2℃
③ Telaprevir中止・PR休薬(36日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性
④ Telaprevir中止・PR休薬(44日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性、紅斑、丘疹

National Center for Global Health and Medicine

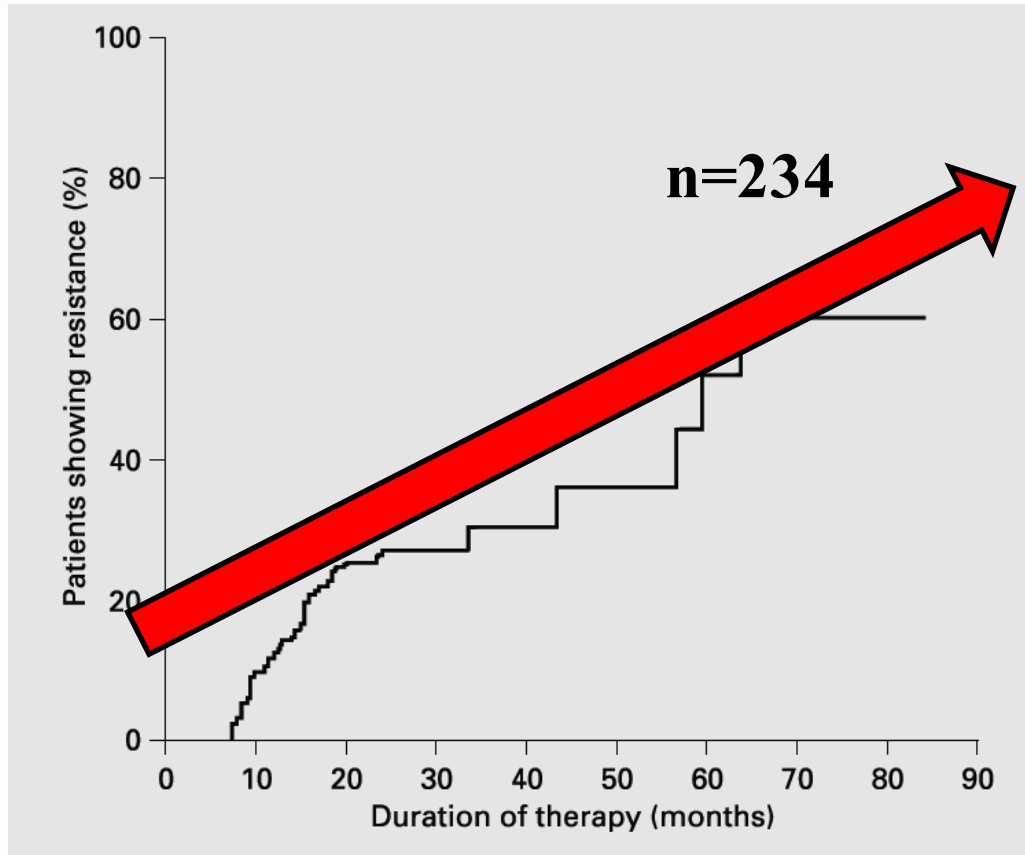
Research Center for Hepatitis and Immunology

NS3の耐性は他のNS3の薬剤に効かなくなる(交差耐性)

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macrocyclic)									
ITMN191 (macrocyclic)						*	*		
MK7009 (macrocyclic)						*			
TMC435350 (macrocyclic)									
BI-201335 (linear)									
MK5172 (macrocyclic)									
GS-9256 (macrocyclic)									
ABT 450 (macrocyclic)									
BMS-791325 (macrocyclic)									

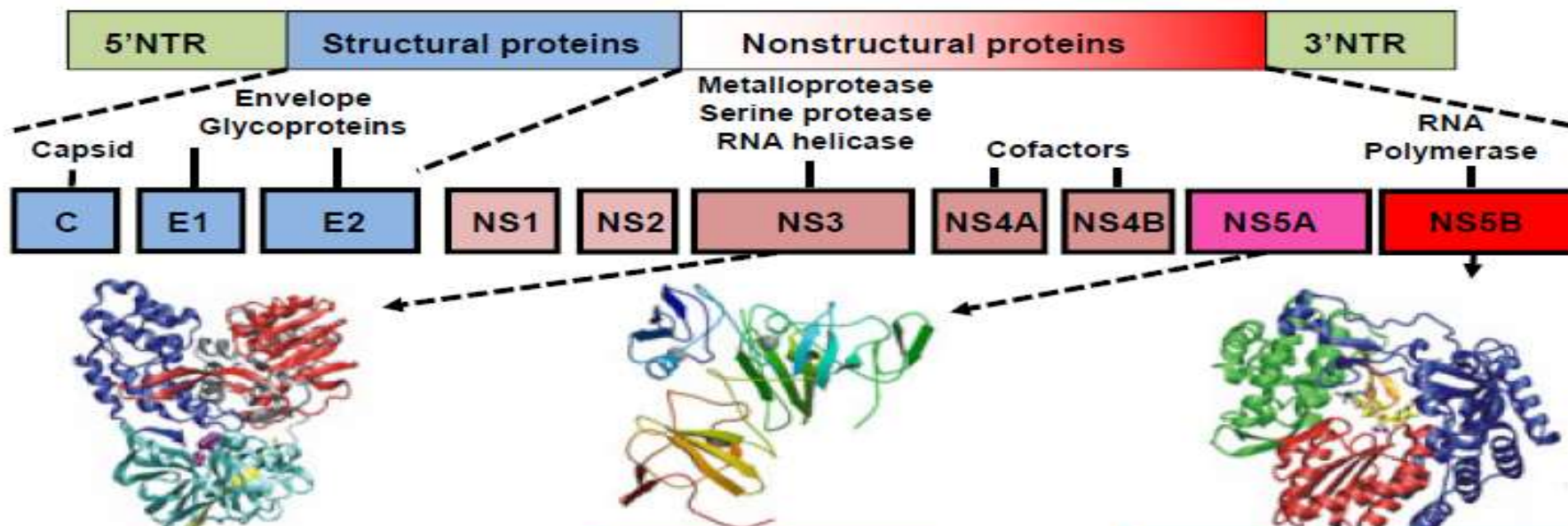
NS3耐性株は新しい薬剤も効かなくした

抗ウイルス剤には必ず耐性が出現する



HBV・結核・マラリアのようなイタチごっこにはならない

HCVに直接働く薬剤の作用部位が絞り込まれた



Protease Inhibitors

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Faldaprevir
Asunaprevir

第二世代

Sofosbuvir
ACH-2684

+

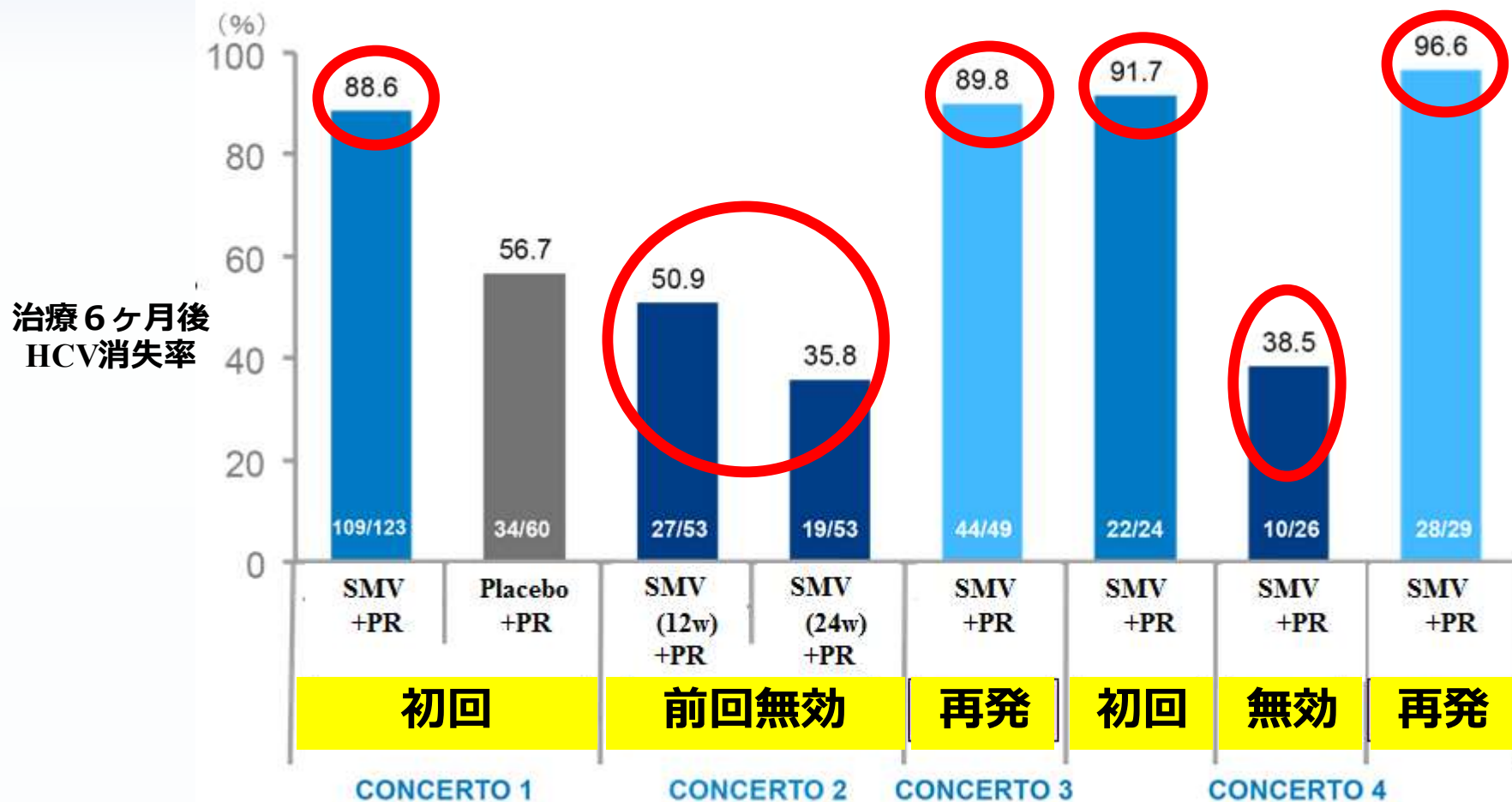
ペグインターフェロン
+
リバビリン

治療効果↑

IFNの治療期間↓

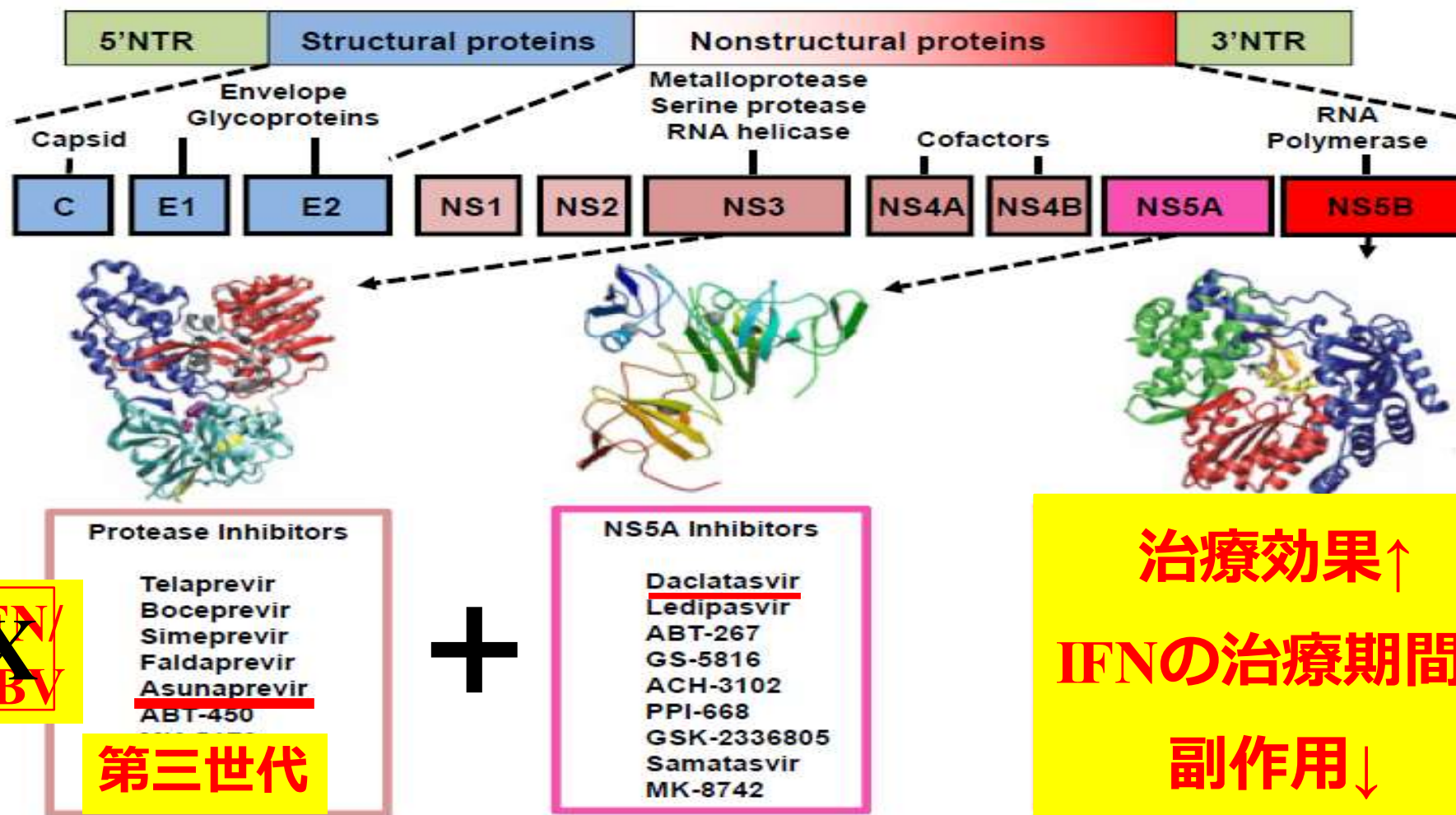
副作用↓

シメプレビルとペグインターフェロンとリバビリンの第3相試験 (CONCERTO SVR 24) in Japan



初回や前回一度はHCV RNAが陰性化した人は約90%のHCV消失が見込める
しかし、前回反応がなかった人は約30%位しか効かない

やっとインターフェロン無しの経口剤の開発

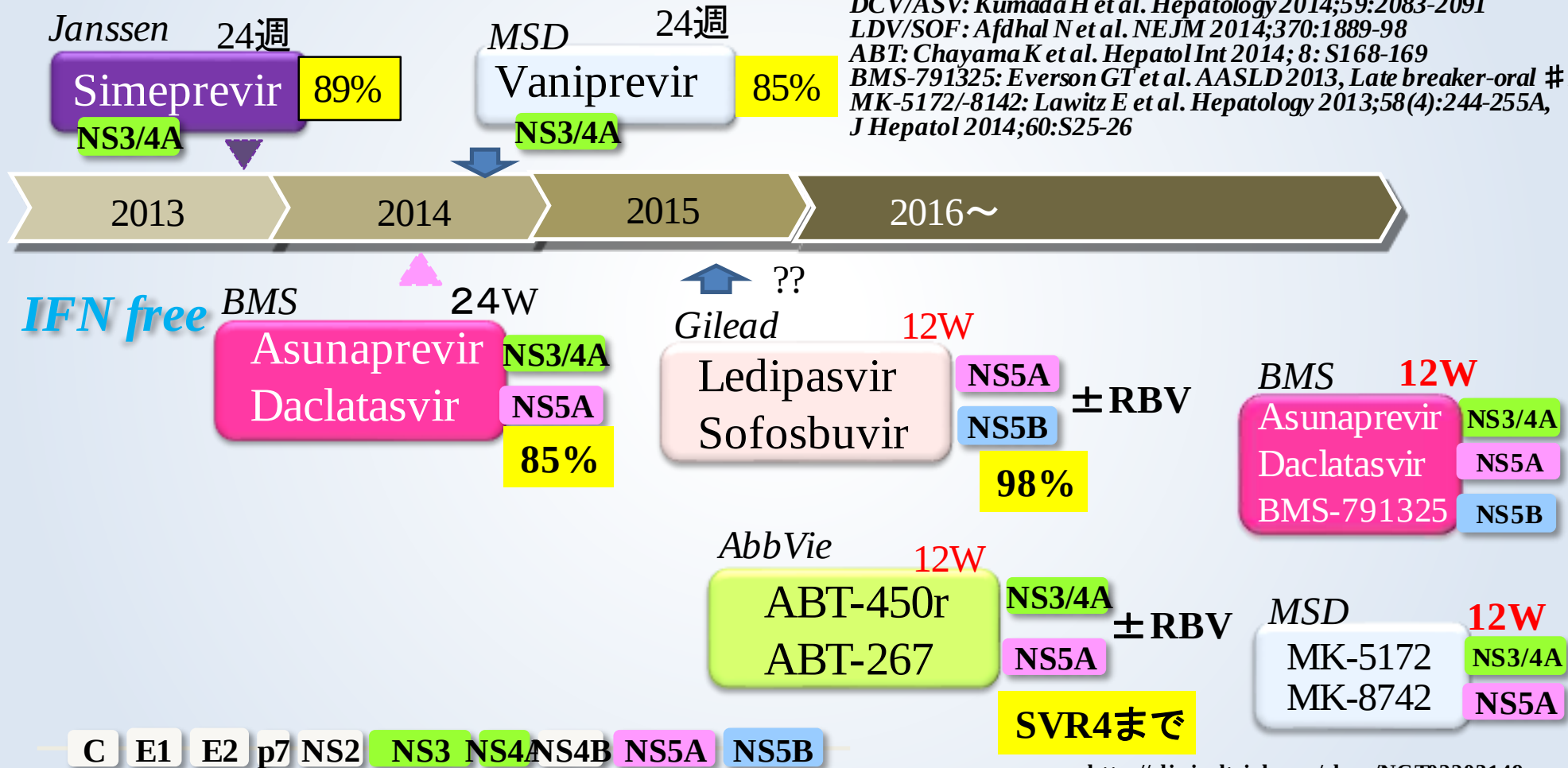


日本のDAAsの現状, genotype1

% 日本でのSVR率

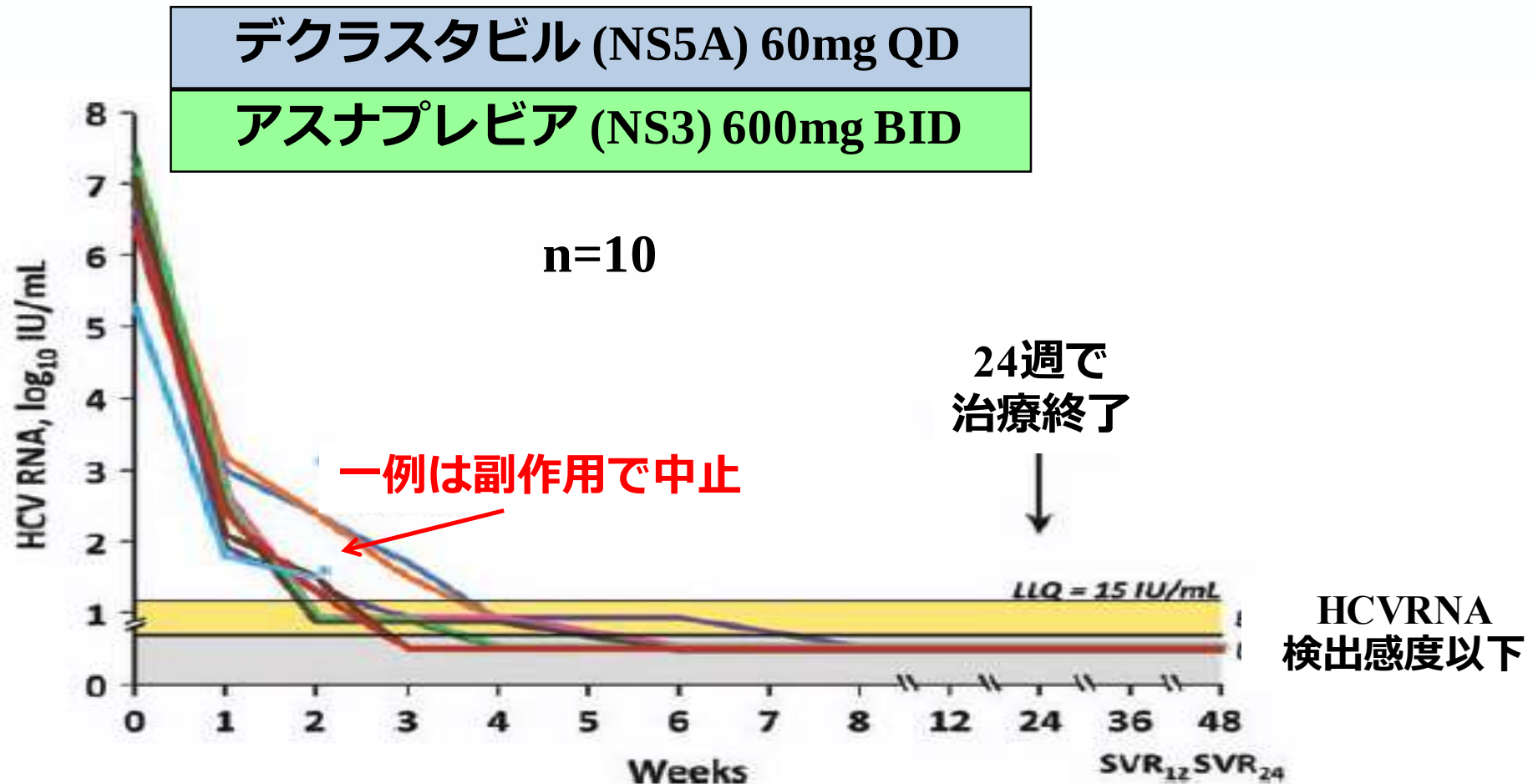
DAA(プロテアーゼ阻害剤) /PEG/RBV 3剤併用療法

Telaprevir: Kumada H et al. J Hepatol 2012;56:78-84.
Simeprevir: Hayashi Net al. J Hepatol 2014, in press
Vaniprevir: 林紀夫ほか. 肝臓2014; 55 suppl.(1): A35
Faldaprevir: 西口修平ほか. 肝臓2013; 54 suppl.(1): A408
DCV/ASV: Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091
LDV/SOF: Afdhal Net al. NEJM 2014;370:1889-98
ABT: Chayama K et al. Hepatol Int 2014; 8: S168-169
BMS-791325: Everson GT et al. AASLD 2013, Late breaker-oral #1
MK-5172/-8142: Lawitz E et al. Hepatology 2013;58(4):244-255A,
J Hepatol 2014;60:S25-26



<http://clinicaltrials.gov/show/NC T02203149>

前回全く効かなかった人も、NS5A阻害剤とNS5B阻害剤を 両方飲ませると全例HCVは消えた！



Daclatasvir+Asunaprevir治療の問題点: 薬剤耐性変異株

Amino acid substitution ^a	EC ₅₀ (pM) ^b	Fold resistance	Replication level (%)
None (parent)	2.6 ± 0.3	1	100
L23F	1.5 ± 0.2	1	39 ± 9
L28M	4.1 ± 1.1	2	121 ± 54
L28T	52 ± 14	20	13 ± 5
ΔR30	ND ^d	ND ^d	None
R30E	15.6 ± 8.1	6	11 ± 2
R30Q	1.5 ± 0.3	1	92 ± 2
L31F	12.6 ± 1.2	5	146 ± 44
L31M	8.4 ± 1.9	3	99 ± 23
L31V ^e	61 ± 15	23	145 ± 44
P32L	44.7 ± 21	17	18 ± 6
F37L	1.7 ± 0.2	1	138 ± 28
Q54H	3.2 ± 0.5	1	83 ± 18
P58H	2.2 ± 0.5	1	103 ± 23
P58S	2.3 ± 0.4	1	121 ± 18
Y93H ^f	49.2 ± 12.8	19	20 ± 7
Y93N	73.5 ± 5.5	28	21 ± 6
L23F + L31F	33.8 ± 5.1	13	65 ± 5
L23F + Y93H	208.3 ± 36.9	80	8 ± 1
ΔR30 + P32L	>1,000,000	>384,615	9 ± 9
R30Q + L31F	234.1 ± 98.7	90	224 ± 39
L31F + Y93H	14,874.3 ± 1,762.9	5,721	29 ± 8
L31M + Y93H	10,989.4 ± 122.9	4,227	36 ± 5
L31V + P58S	421.8 ± 69.8	162	82 ± 2
L31V + Y93H	21,674.5 ± 9,461.3	8,336	30 ± 10
F37L + Y93H	48.6 ± 6.3	19	34 ± 4
Q54H + Y93H	24.7 ± 6.4	10	22 ± 7

今の技術では耐性株を完全には検出できない

PCR and direct sequencing (**20% <**)

PCR and sequencing of multiple clones (**10% <**)

PCR-RFLP (**5% <**)

LiPA (**5% <**)

Sequencing using microchips (**1% <**)

Single genome spectrometer (**0.1% <**)

MALDI-TOF mass spectrometer (**0.1% <**)

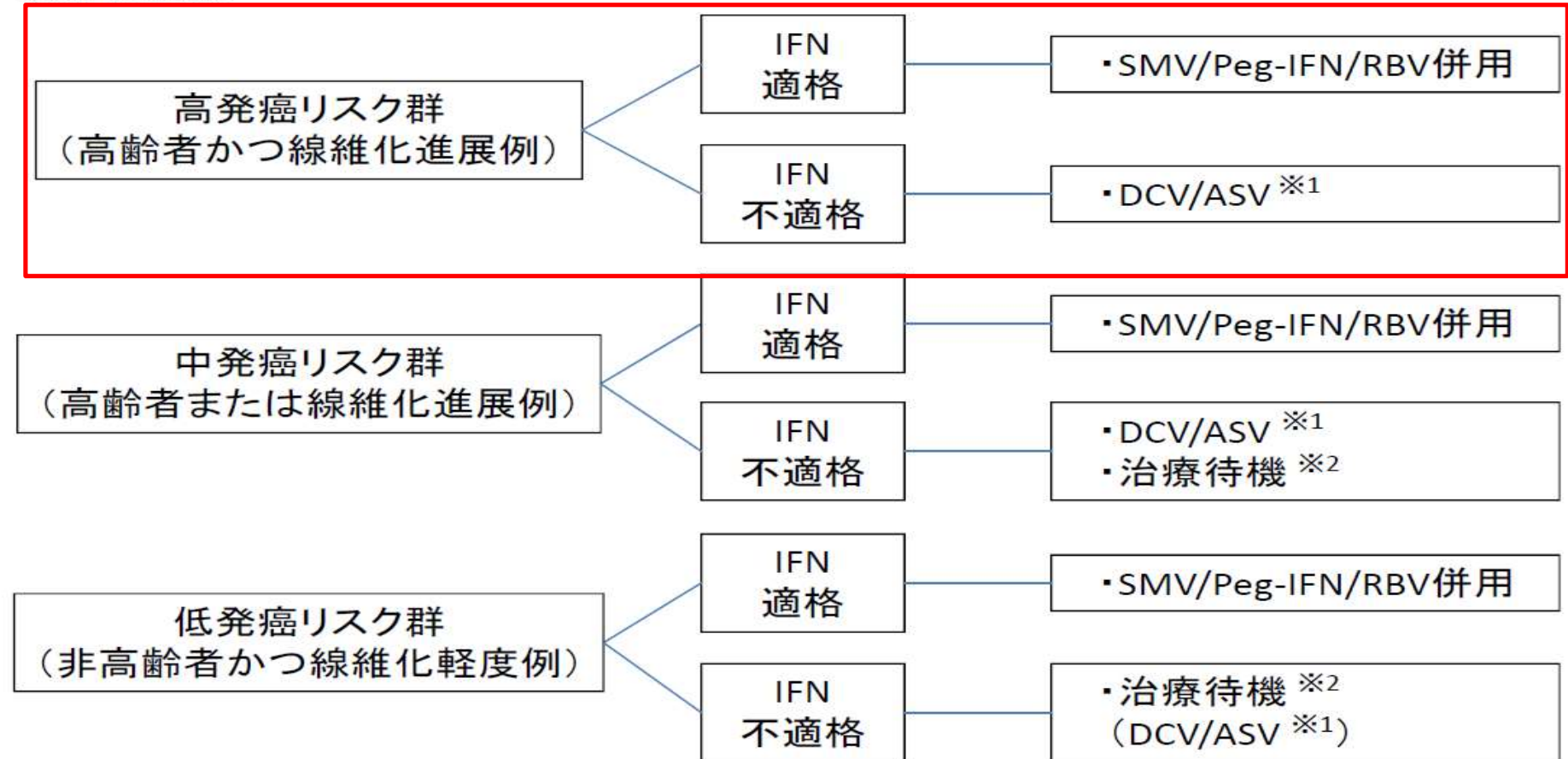
Next generation sequencer (0.01% <)

現在の技術では0.0001%の耐性株を検出できない

Daclatasvir+Asunaprevir治療の注意点: 治療対象者は高発癌リスク群

c型慢性肝炎ゲノタイプ1b型・高ウイルス量症例 治療の原則

<初回治療>



※1 極力、Y93/L31変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対してDCV/ASV治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

※2 ALT値異常例では肝底護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期。

Daclatasvir+Asunaprevir 24週間：治療費助成

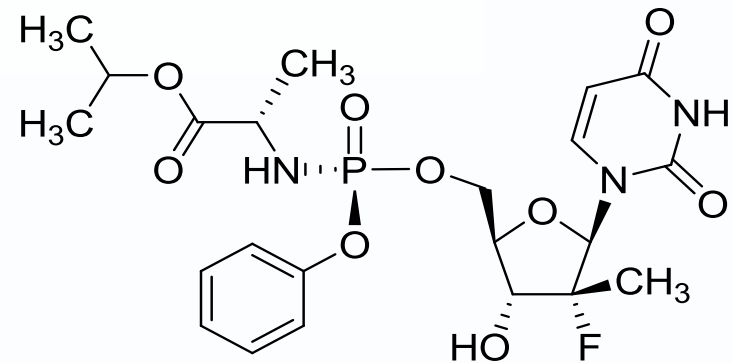
1. C型慢性肝炎・代償性肝硬変(Child-Pugh 5-6点)で下記を満たす
過去インターフェロン(IFN)治療を受けたがHCV RNAが陰性化しない(無効例)
IFNの副作用で中止(不耐容)、
貧血、好中球減少、血小板減少症、うつ病などの合併症や高齢などで投与不可能(不適格)
Q. IFNは嫌だ
Q. 過去IFN治療でHCV RNA陰性化XX (陰性化しても副作用で中止再燃○)
Q. テラプレビルやシメプレビルでHCV RNAが陰性化し再燃した場合・・・
Q. 70歳以上なら収入によっては、12000/月以上かからず、わざわざ助成を申請しなくても・・・

→ 原則 肝臓専門医が交付申請に関わる診断書を作成(自治体により異なる)
2. DCV/ASVの助成は1回のみ最大7ヶ月間、延長・再投与できない
3. IFN無効・不耐容・不適格者が対応のため、以後IFNを使用する助成は受けられない
(次世代インターフェロンフリー製剤への助成は保険認可時検討)

自分が適応者であるかを主治医と相談することが重要

ソホスブビル (SOF)

- HCV特異的ヌクレオチドポリメラーゼ阻害薬
(chain terminator)
- HCV GT 1-6に対して抗ウイルス作用と臨床効果を有する
- ◆ 耐性を生じにくい
- ◆ 400 mg 錠剤、1日1回経口投与
- ◆ 海外では既承認、
他の慢性HCV感染治療薬との併用
- ◆ 代償性肝硬変を含む3,000例を超える患者での安全性が認められている



500人以上の投与で副作用は非常に少ない！

≥Grade 2 AEs in >1 and ≥5% of patients in any treatment arm, n (%)

Term	SOF 12 weeks (n=10)	SOF + RBV 12 weeks (n=70)	SOF + RBV + PEG 12 weeks (n=309)	SOF + RBV + PEG 24 weeks (n=125)	Placebo + RBV + PEG 12 weeks (n=26)
Subjects with ≥Grade 2 AE	4 (40)	19 (27)	218 (71)	86 (69)	21 (81)
Anemia	0	1 (1)	29 (9)	15 (12)	4 (15)
Neutropenia	0	0	36 (12)	16 (13)	3 (12)
Nausea	0	0	20 (6)	10 (8)	2 (8)
Diarrhea	0	0	4 (1)	8 (6)	1 (4)
Vomiting	0	1 (1)	10 (3)	7 (6)	0
Fatigue	1 (10)	2 (3)	34 (11)	19 (15)	6 (23)
Headache	0	3 (4)	31 (10)	10 (8)	6 (23)
Arthralgia	0	0	15 (5)	8 (6)	0
Anxiety	0	1 (1)	15 (5)	7 (6)	0
Insomnia	0	0	28 (9)	12 (10)	2 (8)
Pain	0	1 (1)	10 (3)	3 (2)	2 (8)
Depression	0	1 (1)	15 (5)	7 (6)	2 (8)



National Center for Global Health
Research Center for Infectious Diseases

日本の患者さんは高齢者が多い!!

MM

日本での Sofosbuvir Genotype 2 の Clinical Trial の結果

DAA(プロテアーゼ阻害剤)
/PEG/RBV 3剤併用療法

24週

Telaprevir

85%

再燃 88%

無効 50%

9月19日 適応追加

2013

2014

2015

2016~

IFN free

12W

Sofosbuvir
RBV

97%

初回 98% (88/90)

再治療 95% (60/63)

148/153

副作用による中止例なし

肝硬変 11%, 65歳↑22%,
肝硬変+65歳↑SVR 94%



5例再燃の原因は？

Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C?



In *The Lancet Infectious Diseases*, Eric Lawitz and colleagues¹ report results from their randomised phase 2 trial, in which they showed a more than 90% cure rate of hepatitis C in patients given a combination of pegylated interferon alfa-2a (peginterferon), ribavirin, and sofosbuvir, a novel nucleoside inhibitor of the

peginterferon plus ribavirin, especially in patients with cirrhosis—namely, a doubling of anaemia.^{10,11}

A need for new drugs clearly exists. Ideally, novel direct-acting antivirals should fulfil the following requirements: oral administration once daily, few side-effects and drug interactions, short treatment duration,

Published Online

March 15, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70074-4)

[S1473-3099\(13\)70074-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70074-4)

See Online/Articles

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70033-1)

[S1473-3099\(13\)70033-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70033-1)

Michael P Manns*, Markus Cornberg

Department of Gastroenterology, Hepatology, and Endocrinology,
Hannover Medical School, D-30625 Hannover, Germany (MPM, MC)
manns.michael@mh-hannover.de

Lancet Infect Dis March 15, 2013

Hepatitis C treatment: interferon free or interferon freer?

Pegylated interferon alfa-2a (peginterferon) and ribavirin are the standard of care for all six genotypes of hepatitis C virus. Hepatitis C virus (HCV) does not integrate into the

SVR rates at 24 weeks were as follows: 46 patients (89%, 95% CI 77–96) in cohort A, 97 patients (89%, 82–94) in cohort B, and 135 patients (87%, 81–92) in cohort C.

*Geoffrey Dusheiko, Tabinda Burney

UCL Institute of Liver and Digestive Disease, Royal Free Hospital,
London NW3 2PF, UK

Lancet Infect Dis March 15, 2013

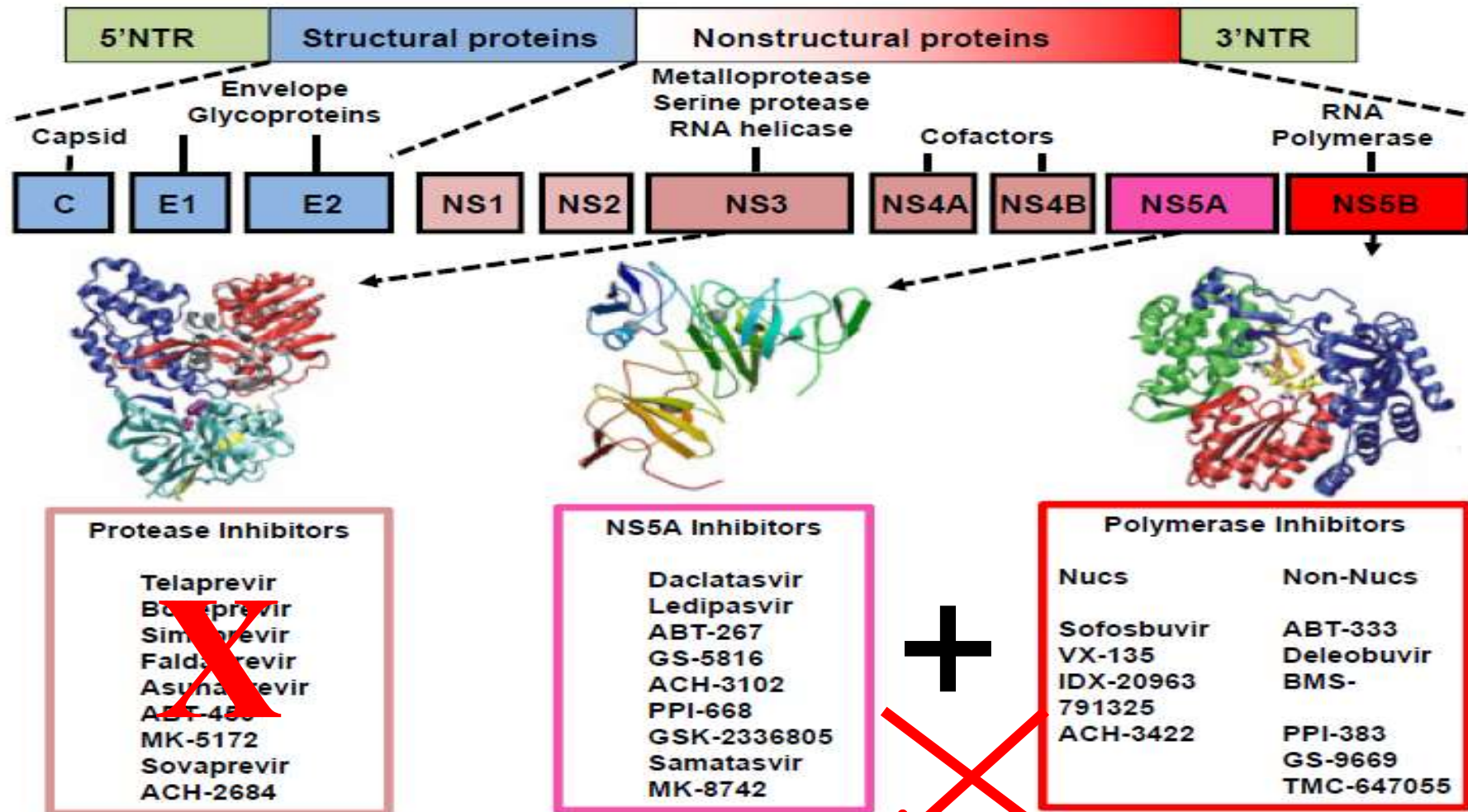
Not 100%



100%にするには？



NS5A耐性株にはNS5B薬剤, NS5B耐性株にはNS5A薬剤



NS5A耐性株

NS5B耐性株

(Schinazi R et al, Liver Int 2014)

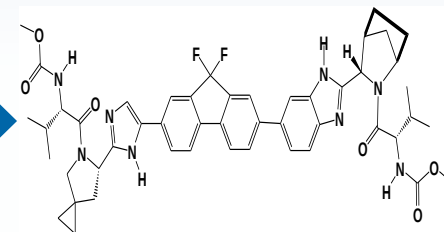
レジパスビル／ソホスブビル：単錠レジメン（STR）



• レジパスビル

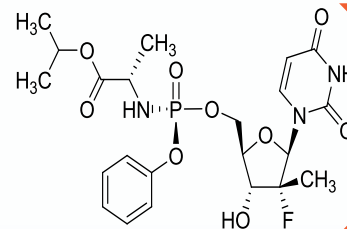
- HCVゲノタイプ1a, 1bに対するpmolでの強力な活性¹
- NS5B耐性変異S282Tに対して有効²
- 1日1回90mgを経口投与

LDV
NS5A
阻害薬



• ソホスブビル

- HCVゲノタイプ1～6に対する強力な抗ウイルス活性
- NS5A耐性変異に対して有効³
- 耐性ウイルス発現に対する高いバリア
- 1日1回400mg錠を経口投与



SOF -核酸型
NS5B ポリメ
ラーゼ阻害薬

• レジパスビル／ソホスブビル配合錠

- 1日1回、固定用量（90/400mg）配合錠を経口投与
- RBV非併用
- 最小限の薬物相互作用、食事の影響なし
- 2,000例超の治療経験
- 優先審査・画期的治療薬指定(PDUFA: Oct, 10, 2014)

LDV
NS5A
阻害薬

SOF -核酸型
NS5B ポリメ
ラーゼ阻害
薬

1. Lawitz E et al. EASL 2011, poster 1219

2. Cheng G et al. EASL 2012, poster 1172

3. SOVALDI® [PI]. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA Dec2013

MM



海外でのNS5A+NS5B治験結果 投与終了12週目の成績

対象	投与群	投与期間	SVR12
GT 1 未治療例 (うち肝硬変 15.7%(136/865))	SOF/LDV	12 weeks	97.7% (209/214)
	SOF/LDV + RBV	12 weeks	97.2% (211/217)
	SOF/LDV	24 weeks	NA (n=217)
	SOF/LDV + RBV	24 weeks	NA (n=217)
GT1 既治療例 (うち肝硬変 20.0%(88/440))	SOF/LDV	12 weeks	93.6% (102/109)
	SOF/LDV+RBV	12 weeks	96.4% (107/111)
	SOF/LDV	24 weeks	99.1% (108/109)
	SOF/LDV+RBV	24 weeks	99.1% (110/111)
GT 1 未治療例	SOF/LDV	8 weeks	94.0% (202/215)
	SOF/LDV + RBV	8 weeks	93.1% (201/216)
	SOF/LDV	12 weeks	95.4% (206/216)

<http://www.gilead.com/news/evaluating-a-oncedaily-fixed-dose-ns5a-ns5b-therapy-for-chronic-hepatitis-c-patients>

SVR 93.1~99.1%

-rates-from-three-phase-3-studies-
-genotype-1-hepatitis-c-patients

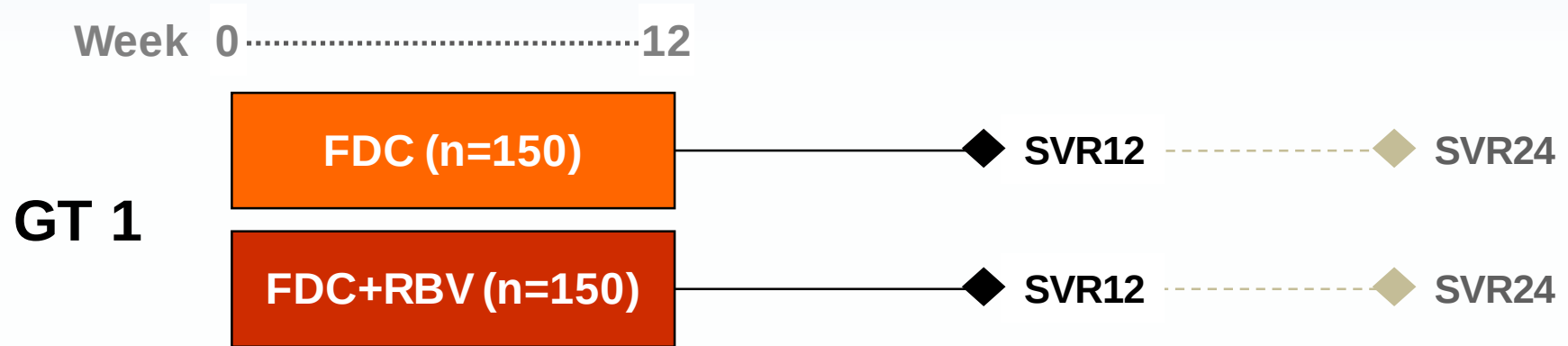


National Center for Global Health and Infection

Research Center for Hepatitis and Immunology

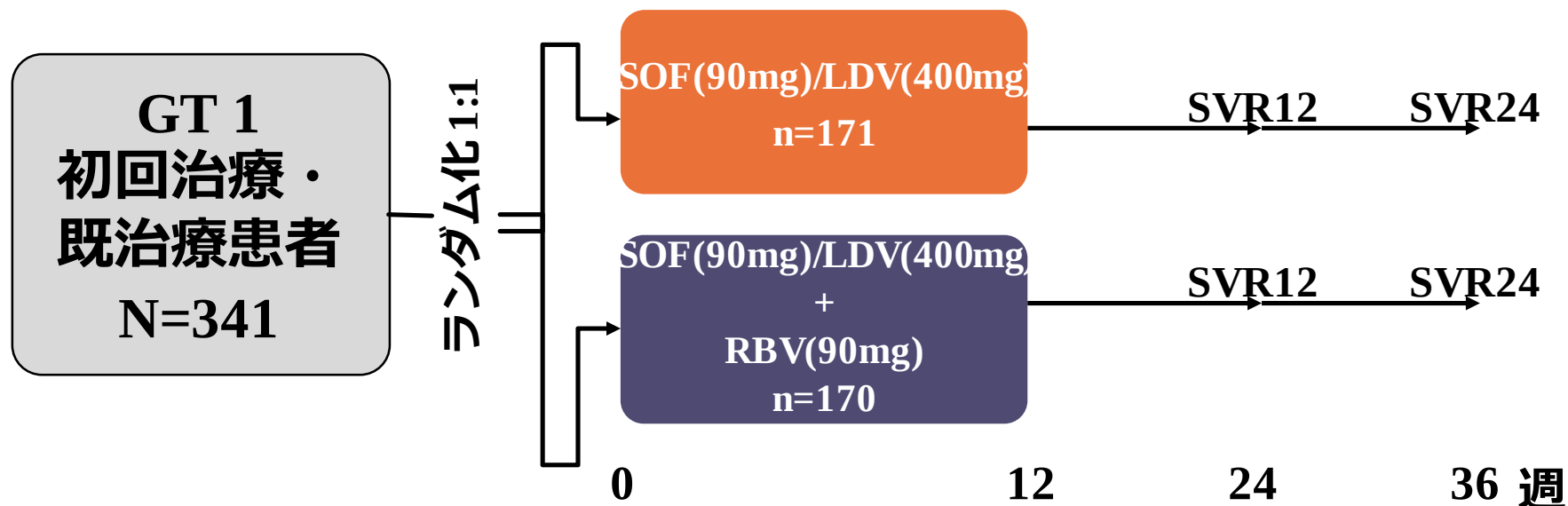
MM

日本で実施された臨床試験GT-1



- ◆ それぞれ 初回(75例)、不耐・不応(75例); ≤代償性肝硬変 40%迄組み入れ可能

国内第Ⅲ相臨床試験：試験デザイン



目的：日本人genotype 1型C型慢性肝炎患者でSOF/LDV配合錠(FDC)の有効性・安全性をRBV併用の有無での比較

試験方法：ランダム化オープン試験

年齢：18歳以上

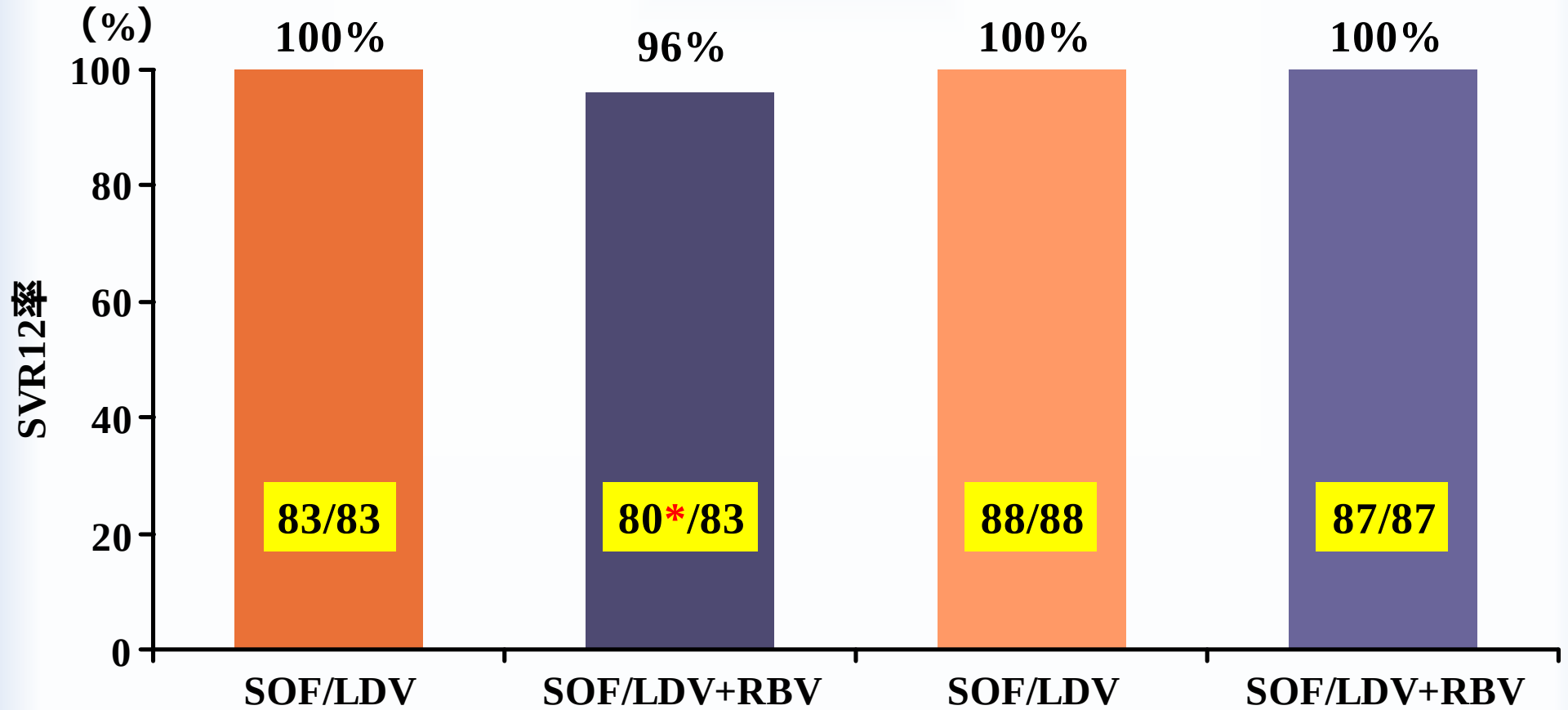
主要項目：SVR12

対象：GT1のC型慢性肝炎患者

肝硬変：代償性肝硬変を40%迄組み入れ可能

12週後のHCV RNA駆除率

◆ 代償性肝硬変を22%(76例)含む



初回治療

* 1例 皮疹で中止
* 1例 心停止
* 1例 Rebound

既治療

24wも同等の成績



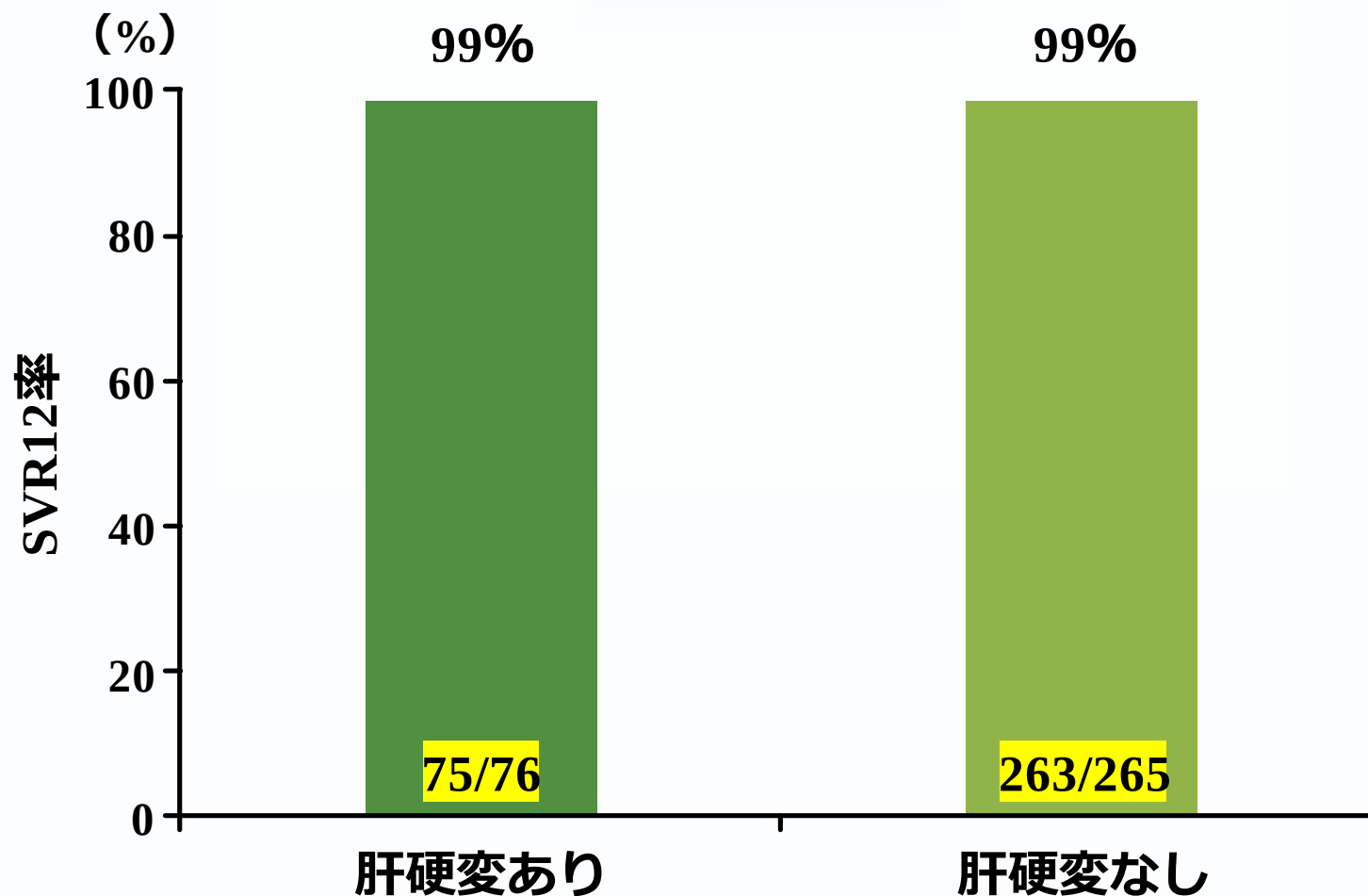
National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

Gilead Sciences Inc. Press Release: Jun. 15, 2014

<http://www.gilead.com/news/press-releases> MM

代償性肝硬変の有無によるSVR12率の比較



安全性

n (%)	SOF/LDV n=171	SOF/LDV+RBV n=170
有害事象による試験中止	0	2*

- ◆ SOF+LDV配合錠群ではRBV併用群と比較して有害事象の発現率が低い
 - 特に、貧血の発現率はRBV併用群では14%であったのに対して、SOF+LDV配合錠群では2%であった

- ◆ SOF+LDV配合錠群で比較的好くみられた有害事象
鼻咽頭炎(28%)、頭痛(6%)、倦怠感(5%)

- ◆ RBV併用群で比較的好くみられた有害事象
貧血の他、鼻咽頭炎(22%)、そう痒症(8%)、発疹(8%)、
頭痛(8%)、口内炎(6%)、悪心(5%)、倦怠感(5%)

*1例 皮疹で中止
*1例 心停止で中止
*RBV併用例

ギリヤード社は2014年9月24日PMDAにFDC(SOF+LDV)で申請



日本でも購入可能ですが...

Sovaldi (ソバルディ) の取り扱い一覧

300万円/月

電話・FAXでご注文の際は下記IDをお申し付けください。

ID	冷蔵/薬監	剤型	規格・容量	包装単位	製造元	製造国	出荷国	単価	納期	ご注文はこちらから
49368	不要	tabs	400mg	28	Gilead	カナダ	スイス	2,875,000 円	3週間 ~	ご注文
49642		tabs	400mg	28 x 3	Gilead	カナダ	スイス	8,320,000 円	3週間 ~	ご注文

Sovaldi (ソバルディ) をご注文時のご注意

1. いかなる理由においてもご入金後の返品・返金は承れないことをご了承のうえ、ご注文ください。※不良品・誤配達を除く
2. この医薬品は患者様のご注文でも、輸入時に薬監証明を取得する必要があります。その際には、お医者様の捺印も必要です。薬監証明手数料は20,000円です。
3. 一万円以上の輸入品には通関時に消費税が発生します。別途配送業者から直接のご請求となりますのでご確認ください。※FedEx 発送で薬監証明を取得しない輸入の場合、お荷物のお届けは輸入消費税をお支払した後になり、その際は通関業者から直接お客様宛にご連絡がいきますこと予めご了承ください。
4. 送料・薬監証明手数料は数量に関わらず、1回のご注文毎に加算されます。

<http://www.irxmedicine.jp/product/49364>

インドでは3万円/月で販売予定！米国の1%へ 2014.9.15

[http://online.wsj.com/articles/gilead-to-allow-cheaper-hepatitis-c-drug-](http://online.wsj.com/articles/gilead-to-allow-cheaper-hepatitis-c-drug-1410779963?tesla=y&mg=reno64wsj&url=http://)

[1410779963?tesla=y&mg=reno64wsj&url=http://](http://online.wsj.com/articles/gilead-to-allow-cheaper-hepatitis-c-drug-1410779963?tesla=y&mg=reno64wsj&url=http://)

online.wsj.com/article/SB11828383211784233876504580155611650363420.html

日本では2014年9月24日申請



Present Approaches to HCV Therapy

Who to Treat Now

When to Wait

What to Wait for

現在のC型肝炎の問題は何か？

今、誰を治療すべきか？

何時まで待つか？

何を待つのか？

To treat, or not to treat that is the question

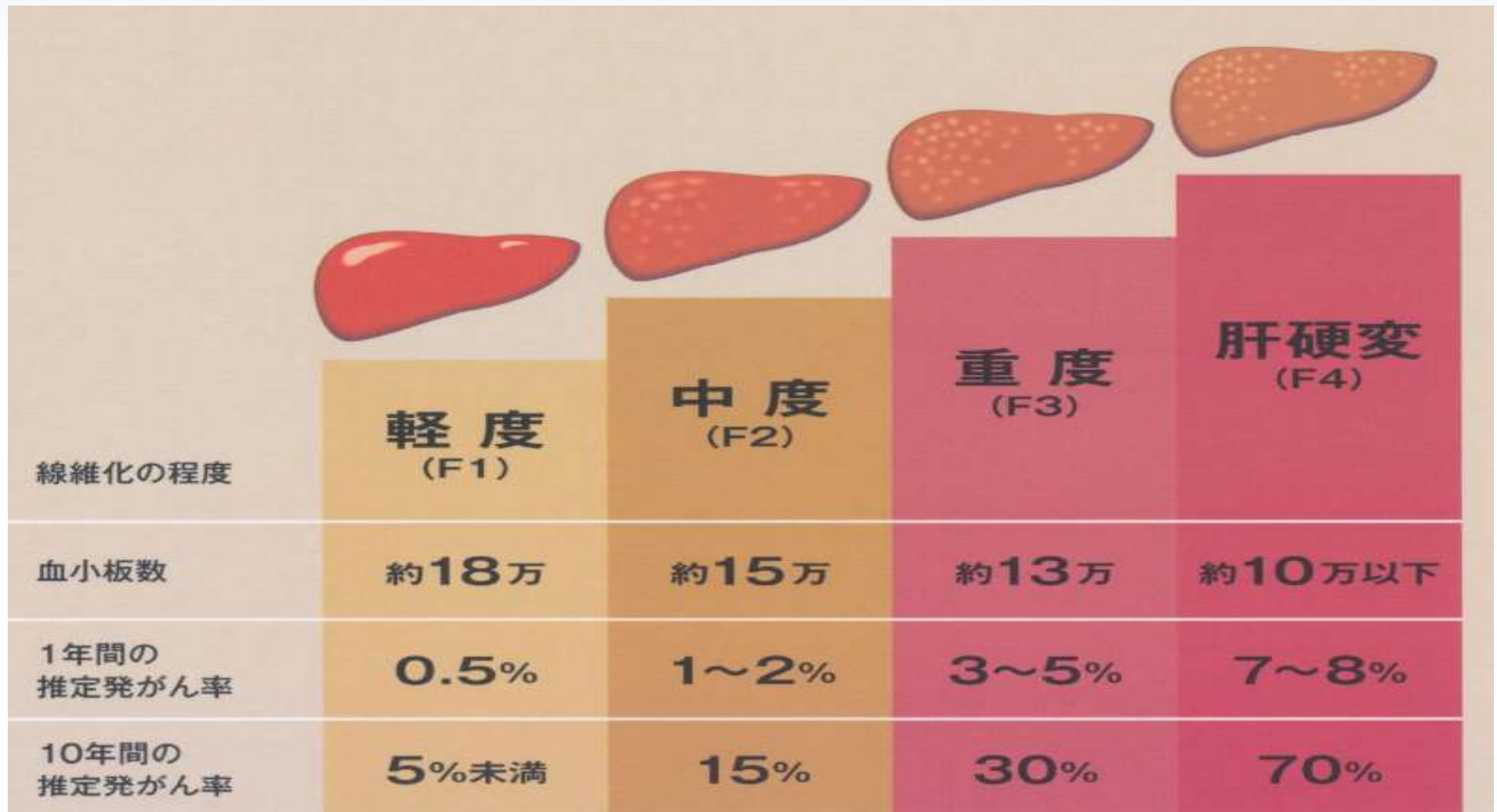
この人の線維化の程度はどの位か？

この人はインターフェロン治療が効くか？

この人はインターフェロン治療に耐えられるか？

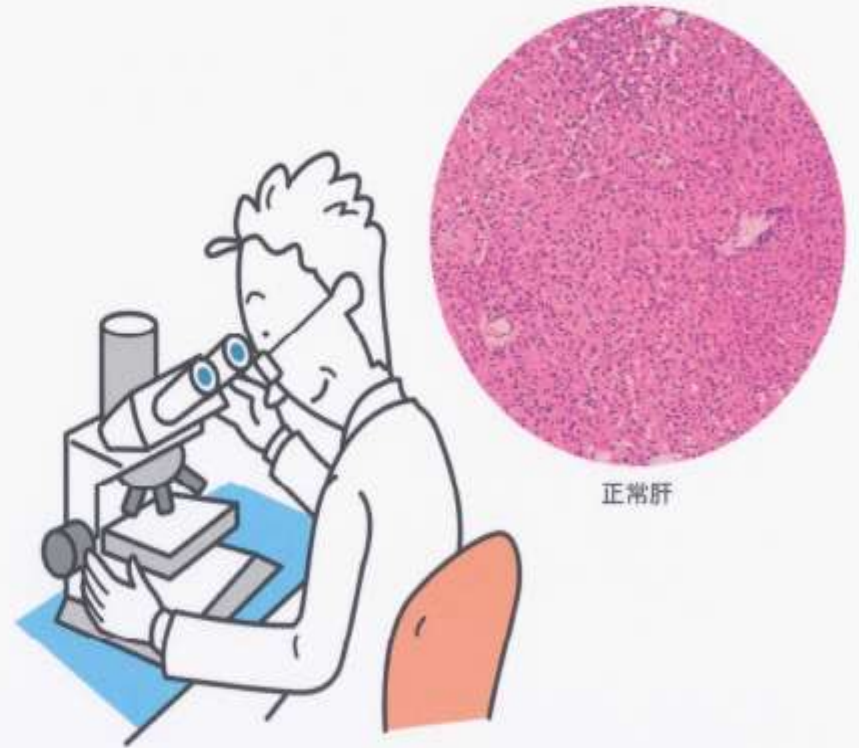


肝臓の線維化で将来の発がん率がわかる



C型慢性肝炎の繊維化の診断には肝生検

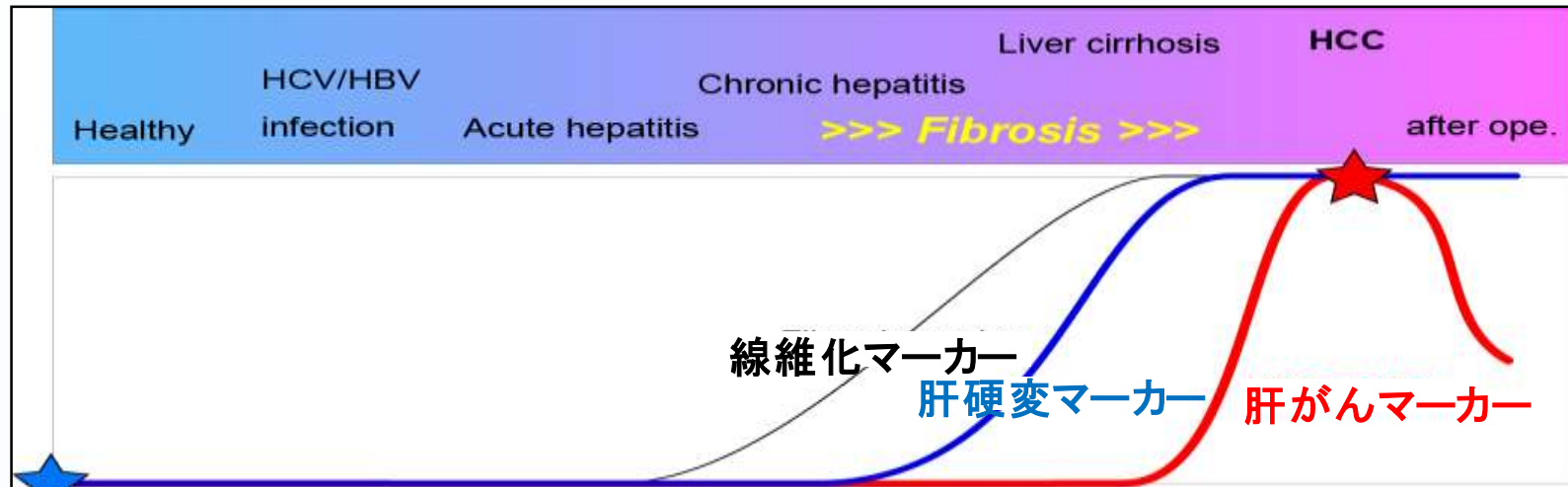
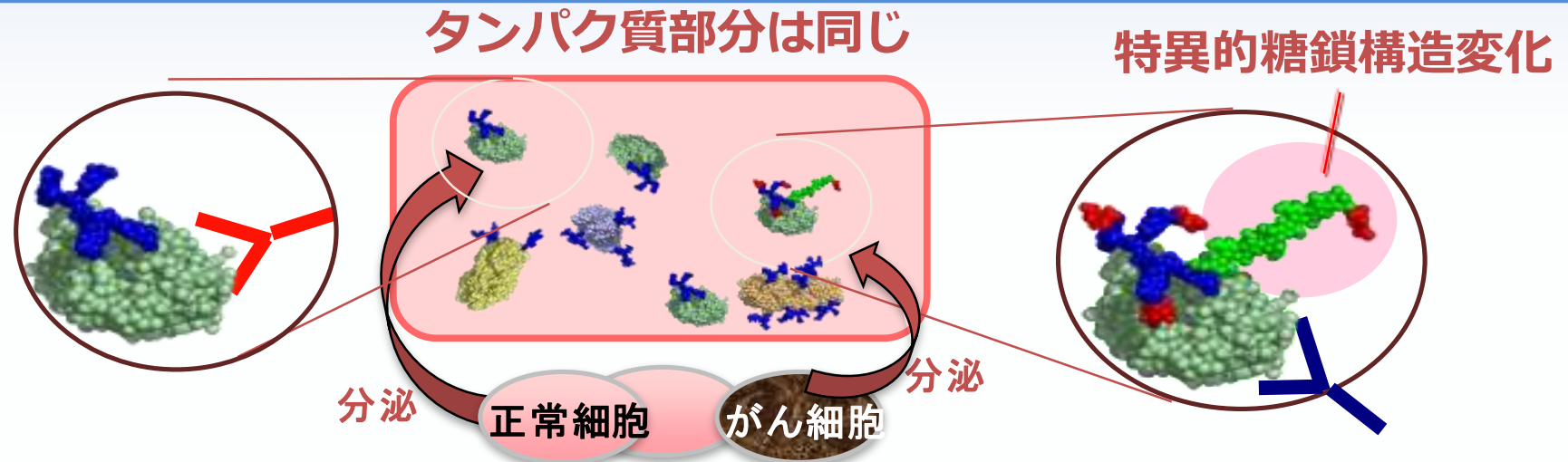
肝臓の組織を採取して、肝臓の線維化や炎症の程度を顕微鏡で調べる検査です。



格段に進化した超音波検査による肝線維化測定



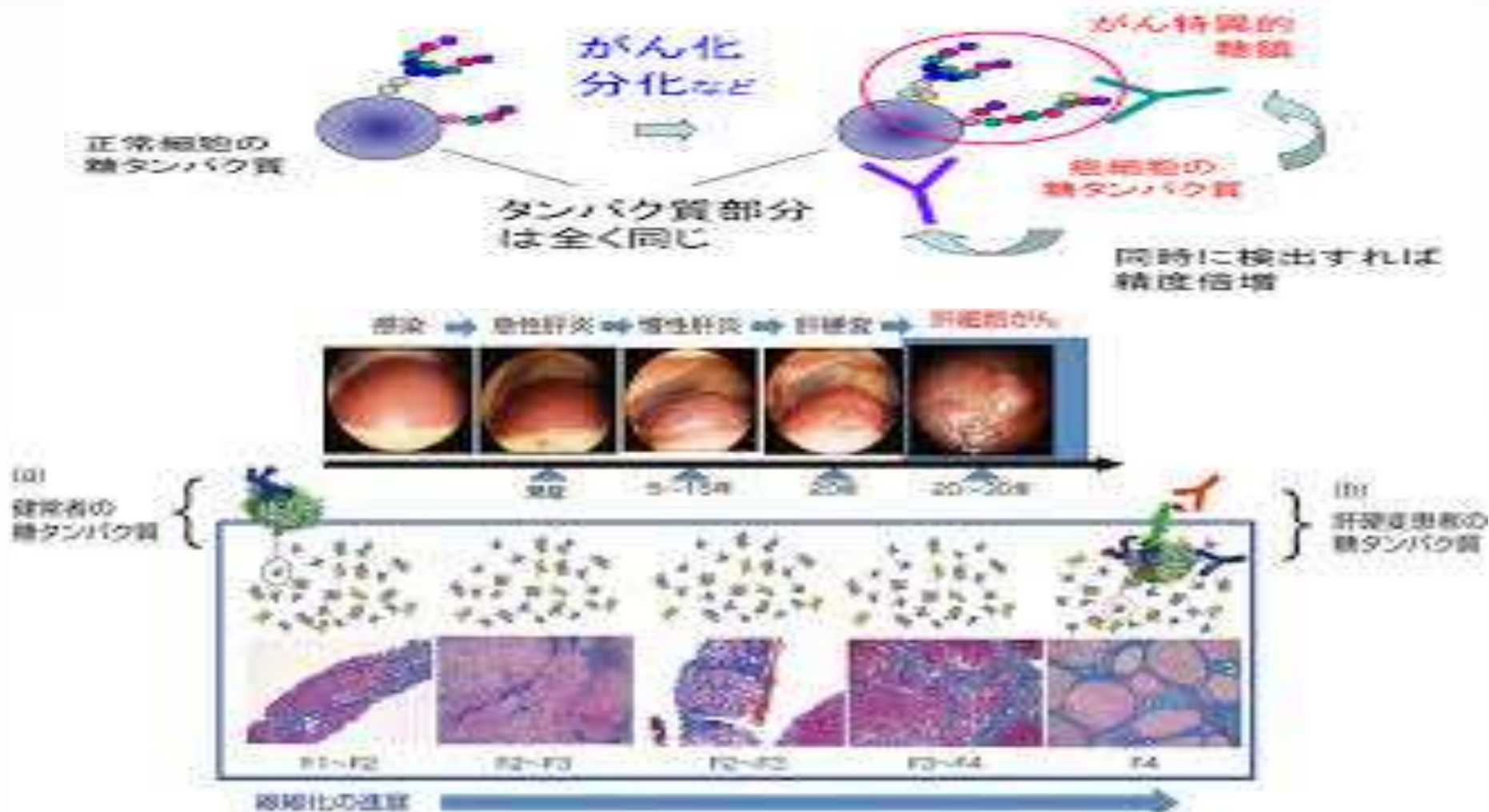
タンパク質に付く糖鎖は肝臓で作られる



肝臓の線維化の程度により糖鎖は異なる

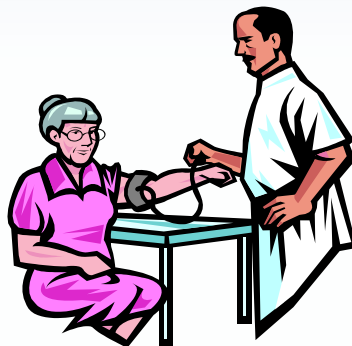
疾患バイオマーカー開発戦略

タンパク質の量的変化だけでは有効なバイオマーカーは発見できない
糖鎖は「細胞の顔」、細胞の種類・状態が変われば糖鎖構造も変わる



現在、血液検査で肝臓の線維化が測定可能

1. 来院・採血



2. 検査 (< 30 分)



3. 診察



まず、痛くない検査から始まります！

取り敢えず検査を！



効きそうなら治療を！



待てそうなら待つ！

何が何でも検査を受けて下さい

The Research Center for Hepatitis and Immunology National Center for Global Health and Medicine



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MM