

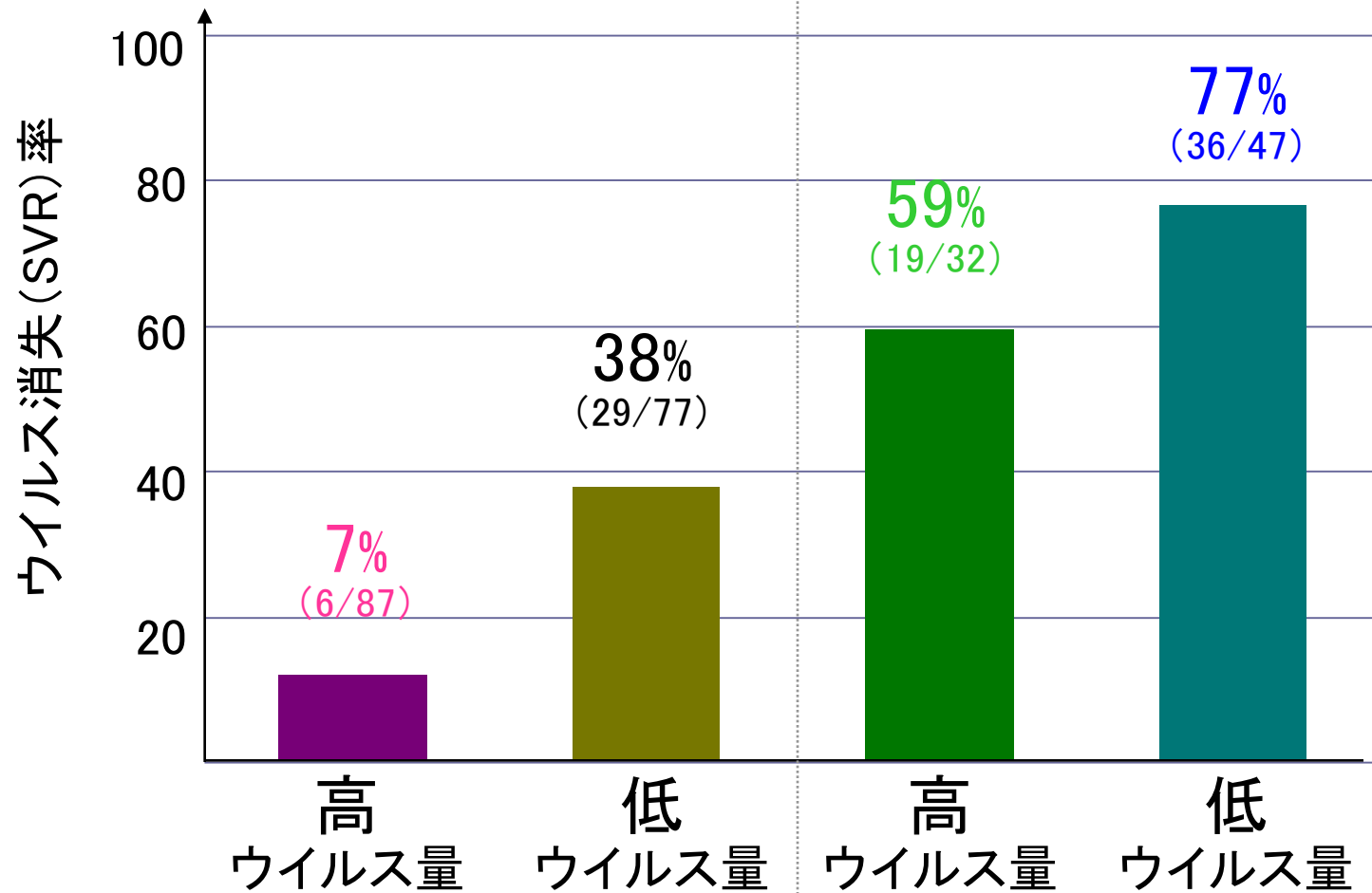
C型慢性肝炎治療の現状と展望

山梨大学
医学部附属病院肝疾患センター
医学部内科学講座第1教室(消化器内科)

坂本 穰

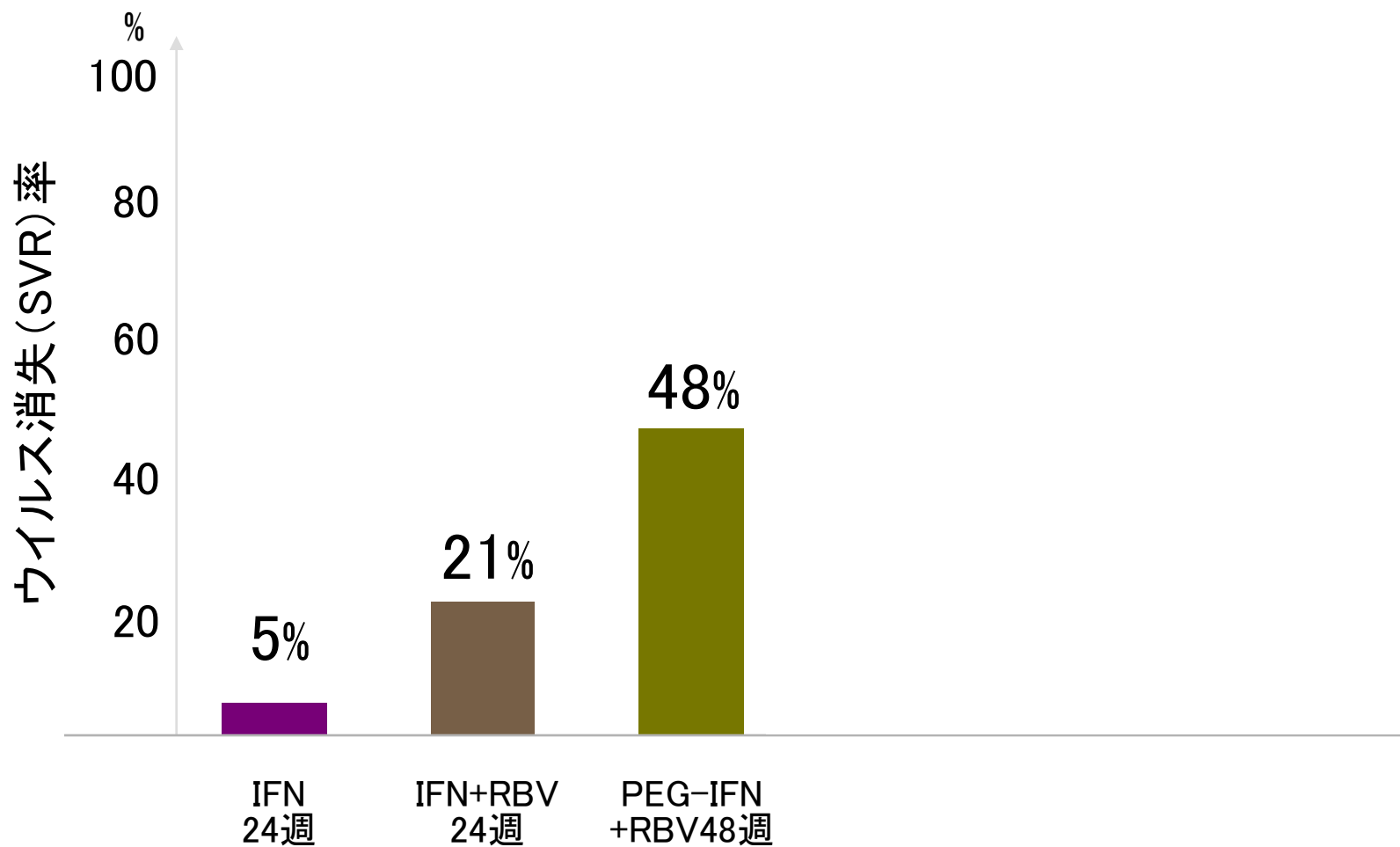
インターフェロン単独療法の成績ーウイルス型と量

(n=242)

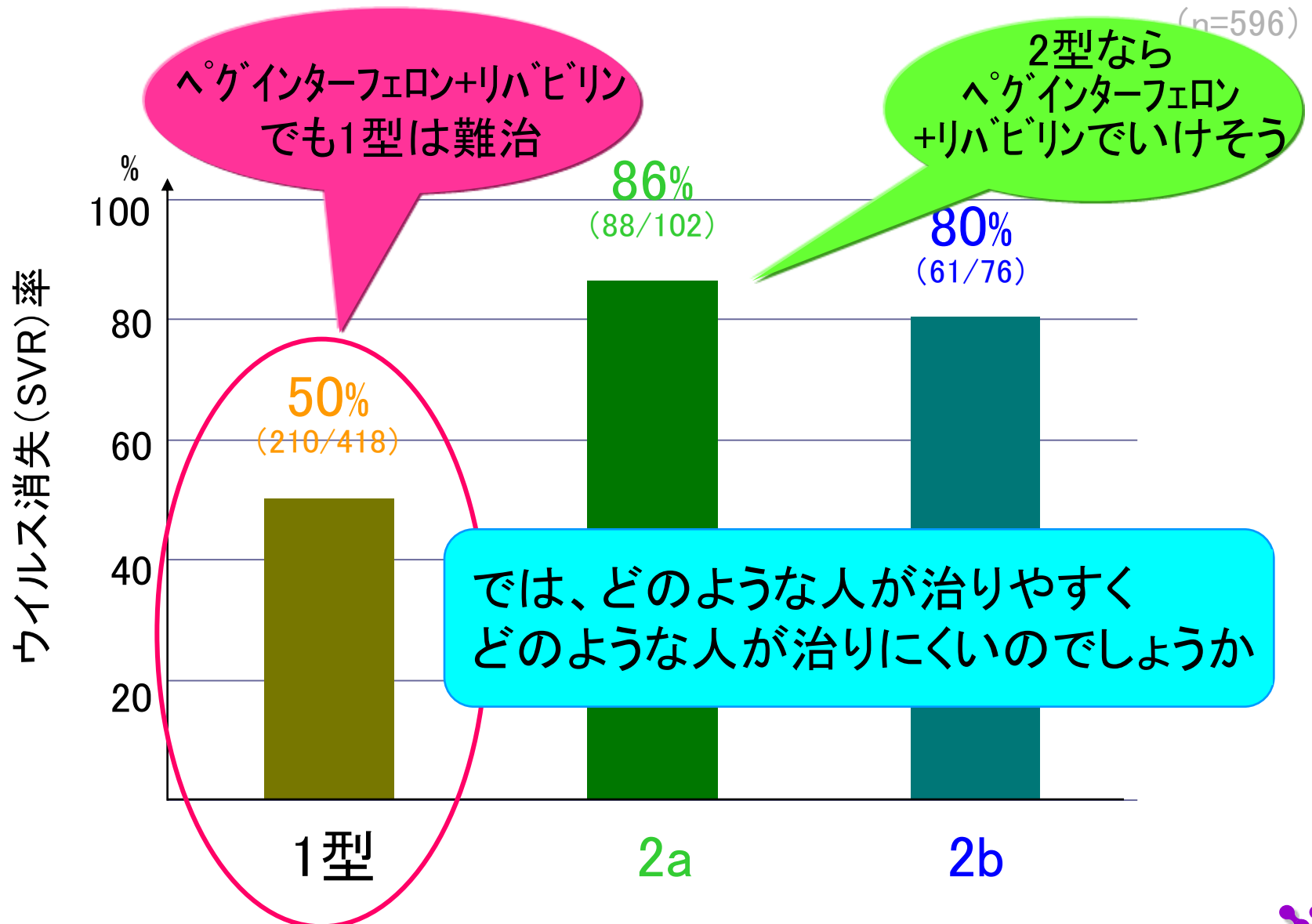


これまでのC型肝炎治療

1型かつ高ウイルス量に対するインターフェロン療法の治療成績



ヘグインターフェロン+リバビリン療法の効きやすさーウイルス型



インターフェロン効果を規定するHCV遺伝子領域

ウイルス型 2a > 2b >> 1b

HCV-1b: ペグインターフェロン+リバビリン療法

NS5A蛋白 2209-2248番アミノ酸
(インターフェロン感受性領域: ISDR)

この領域に
キズがあると治りやすい



コア70番
アミノ酸

NS5A蛋白 2334-2379番アミノ酸
(インターフェロンリバビリン治療抵抗性領域(IRRDR))

アミノ酸が
アルギニン(R)だと
治りやすい



インターフェロンの効きやすさー患者遺伝子(DNA)

遺伝子の一部
SNP(rs8099917)が **T**
であるとインターフェロンは
効きやすい

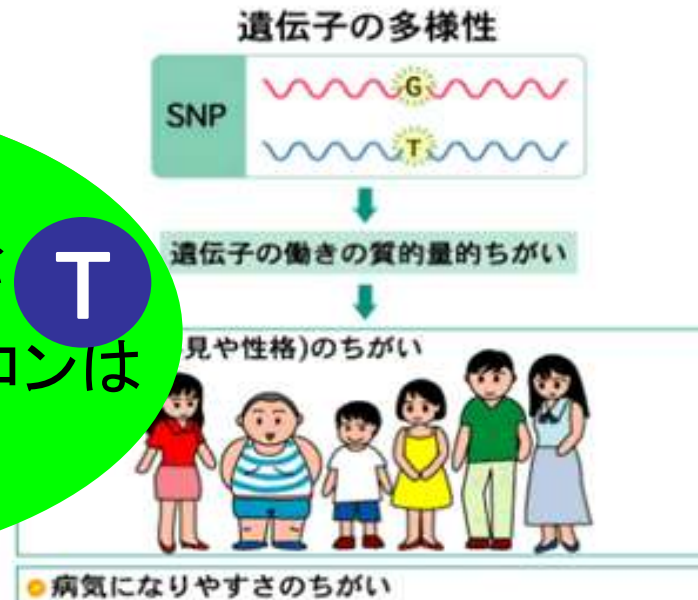


Table 3 Factors associated with NVR by logistic regression model

Factors	Odds ratio	95% CI	P value
rs8099917 (G allele)	37.68	16.71–83.85	<0.0001
Age	1.02	0.98–1.07	0.292
Gender (Female)	3.32	1.49–7.39	0.003
Re-treatment ^a	1.12	0.55–2.33	0.750
Platelet count	0.93	0.87–1.01	0.080
Aminotransferase level	1.00	0.99–1.00	0.735
Fibrosis stage ²⁰	1.10	0.73–1.66	0.658
HCV-RNA level	1.01	0.99–1.02	0.139

^aRe-treatment, non-response to previous treatment with interferon- α (plus RBV).

C型肝炎治療の効き目
患者遺伝子でも差

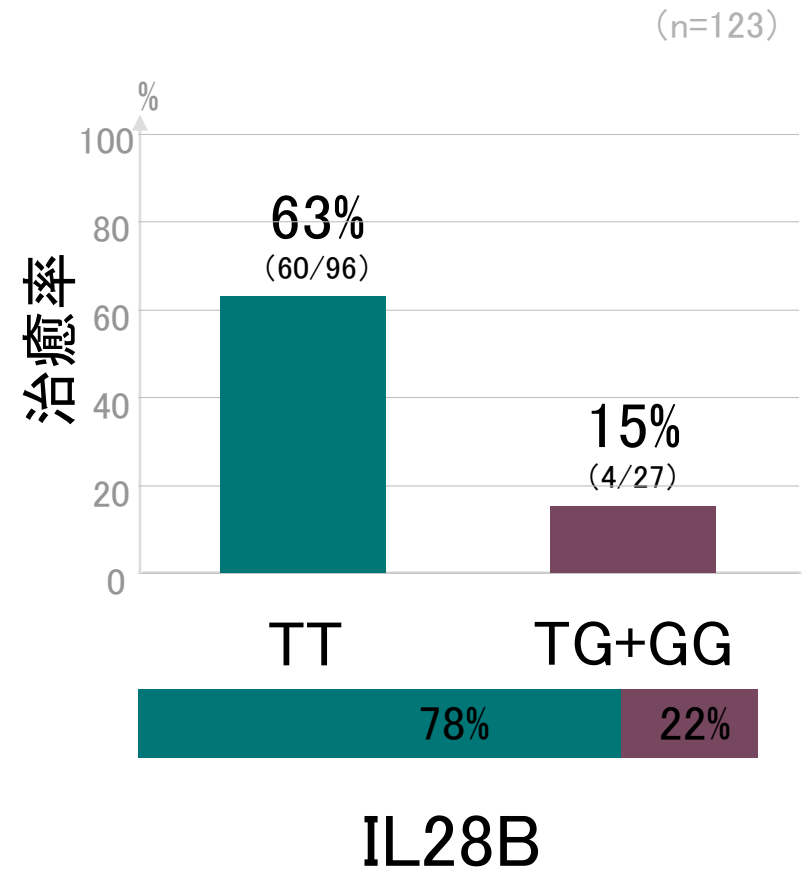
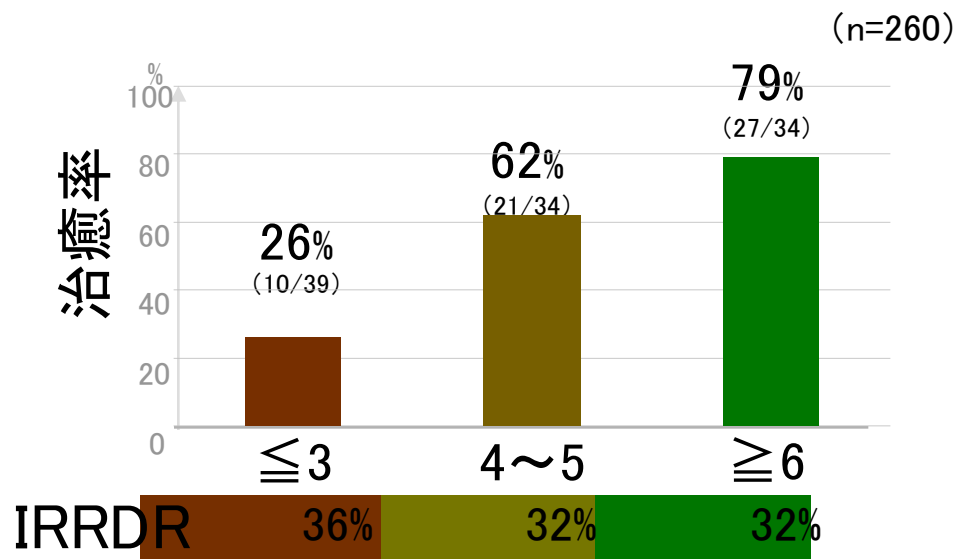
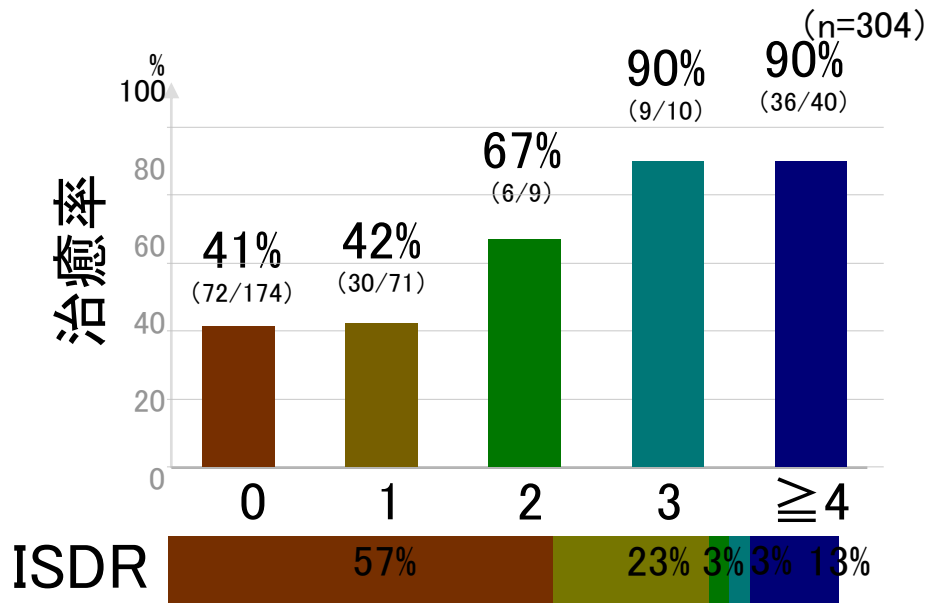
日本の研究班

朝日新聞



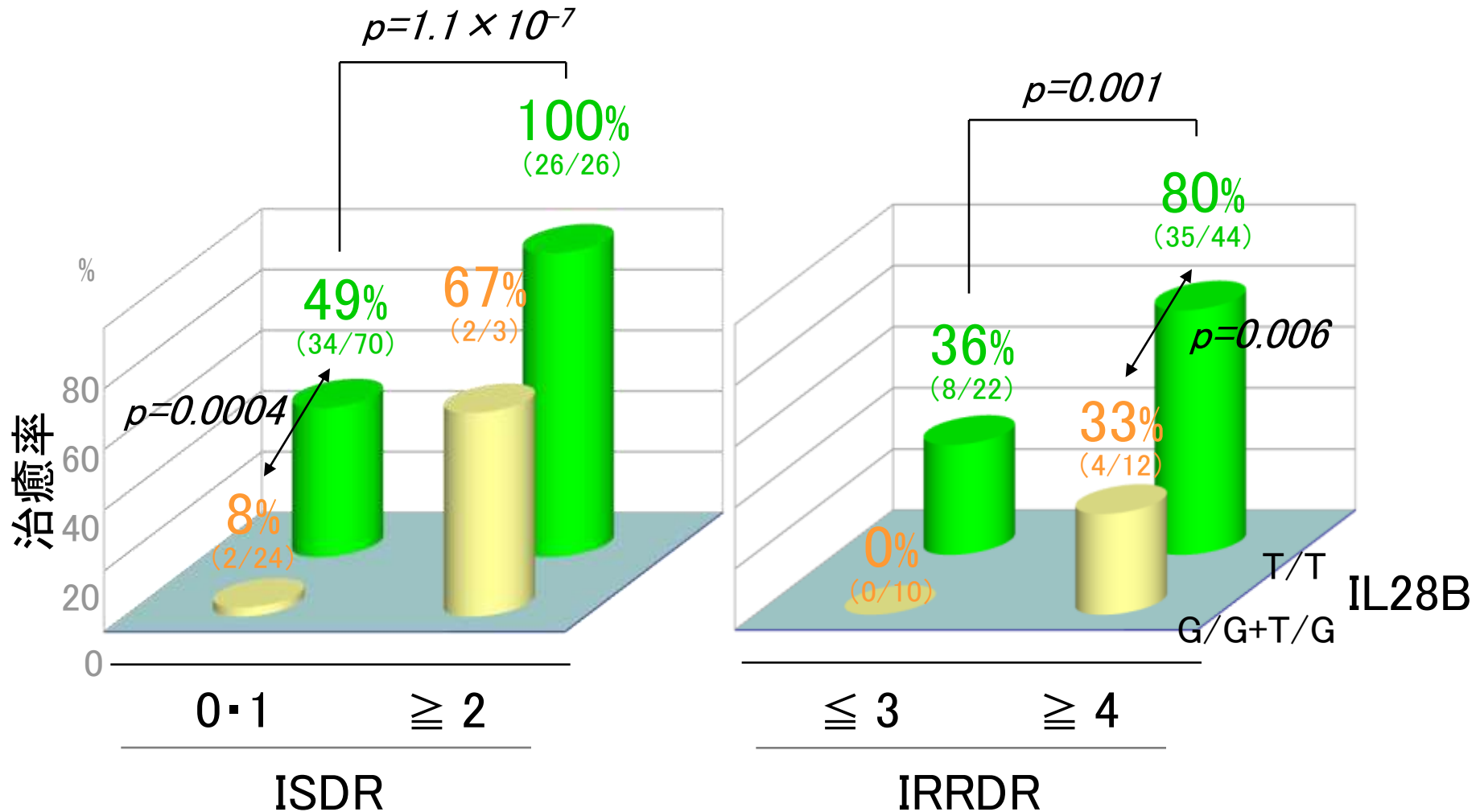
ペグインターフェロン+リバビリン(1b型)の治療効果

(1b、治療期間 $\leq 52W$)、 $n=311$



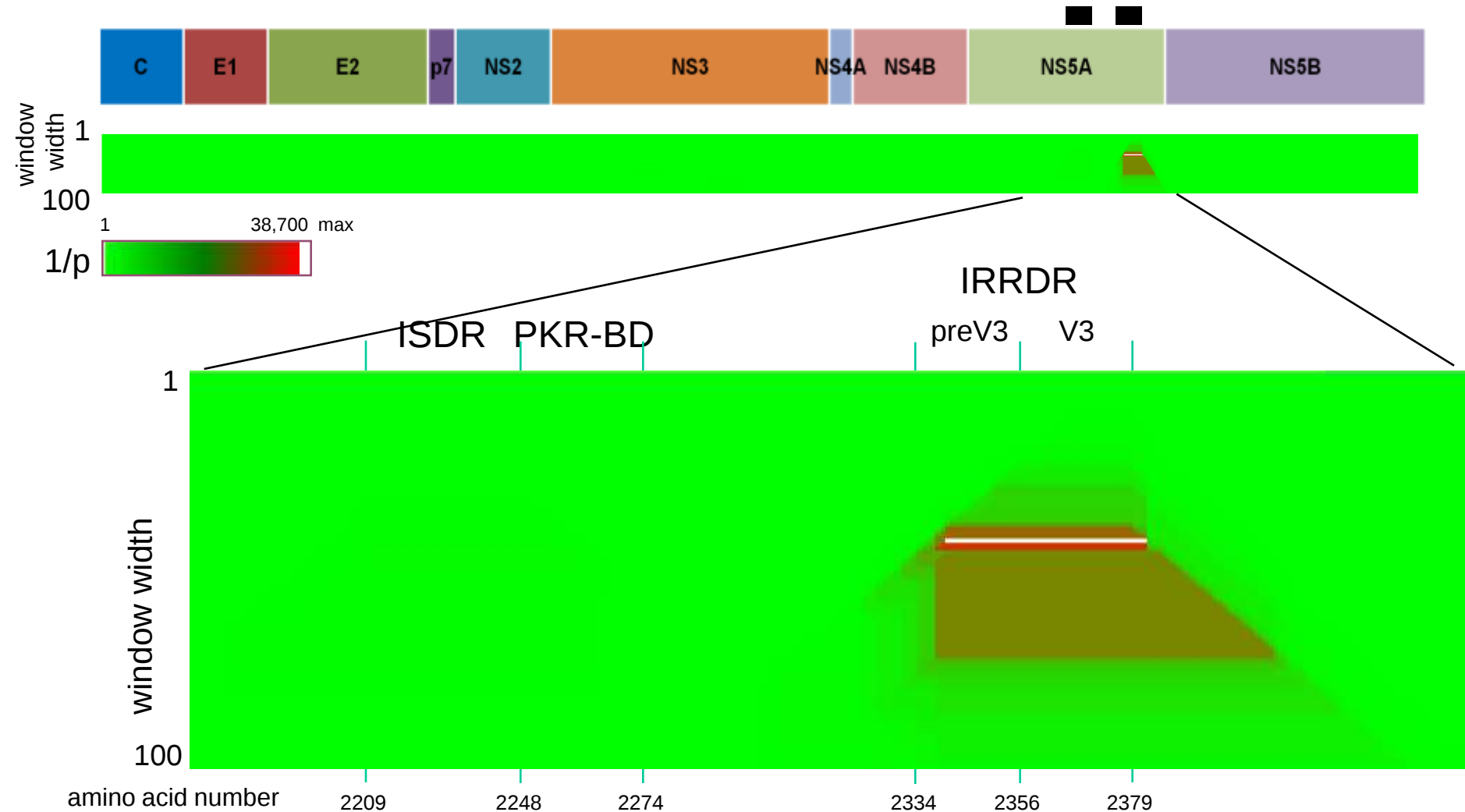
ペグインターフェロン+リバビリン(1b型)の治療効果

(標準治療期間 ≤ 52 W、 $n=311$)



IL28T/T症例におけるPEG-IFN+RBV療法の SVR vs. non-SVR 全HCVウイルスアミノ酸比較(N=59)

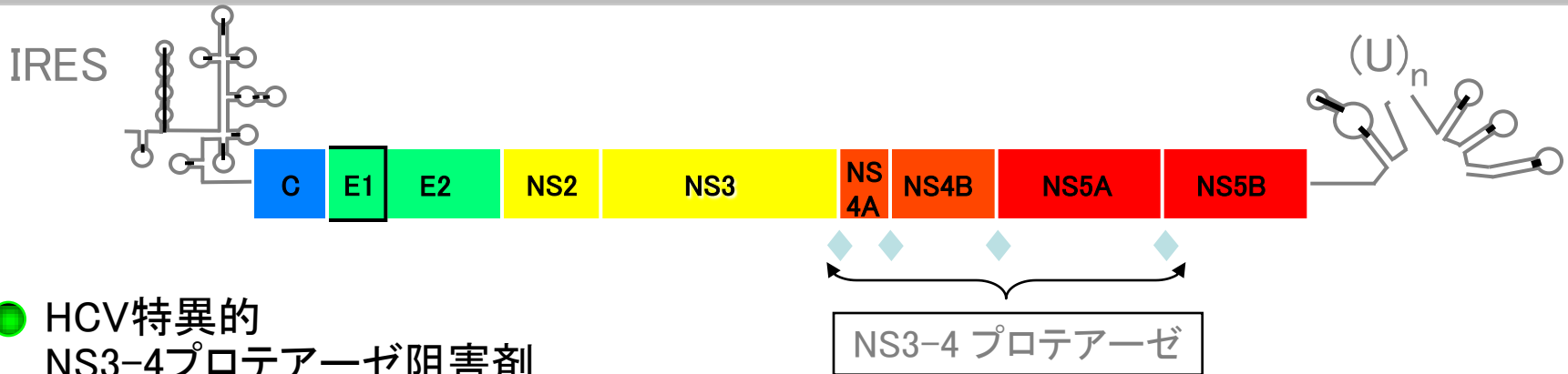
sliding window analysis



Maekawa S, Sakamoto M et al, Hepatology 2012

Minoru SAKAMOTO Univ. of YAMANASHI 平成25年度肝炎情報センター主催相談員向け研修会(2014/3/7)

テラプレビル

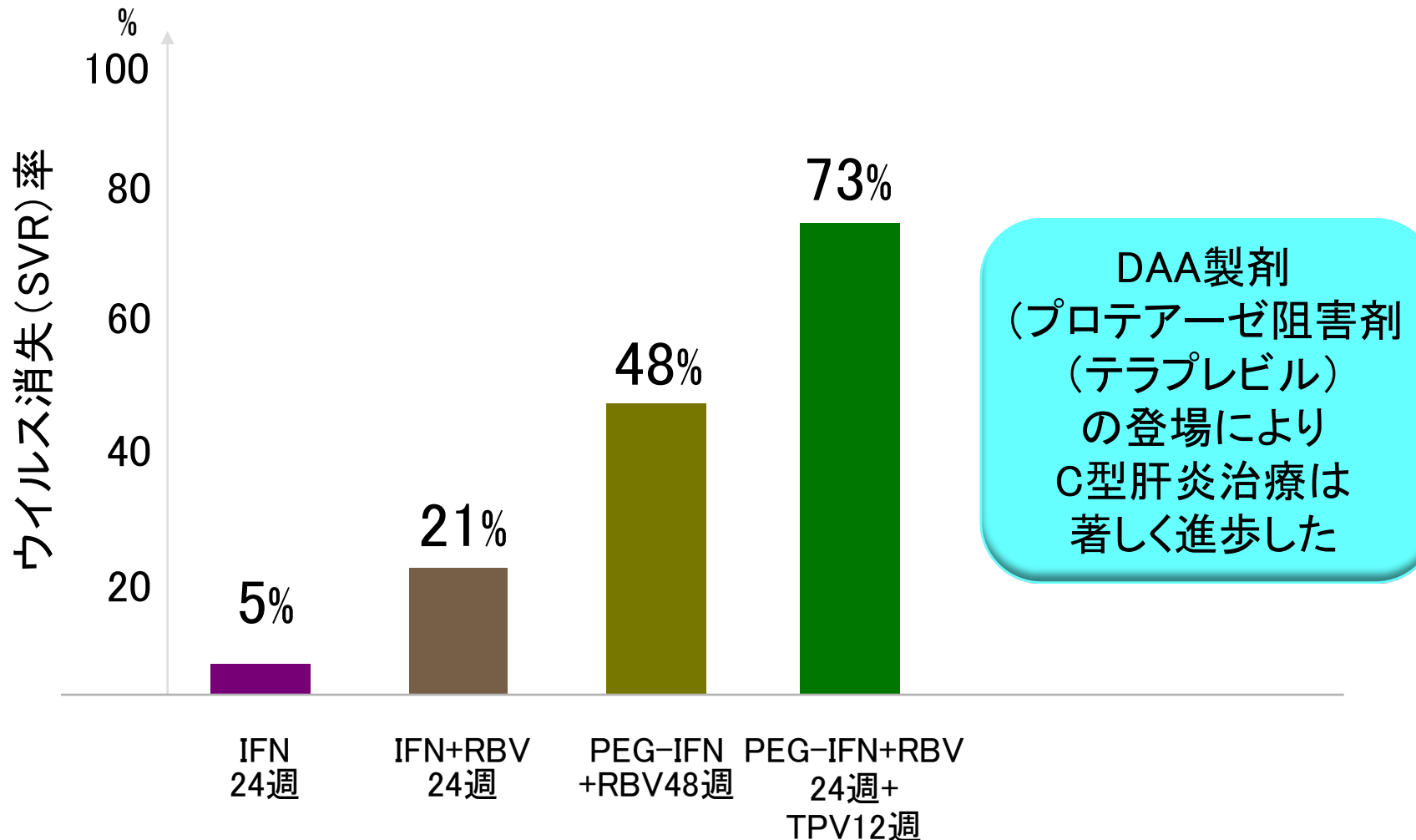


- HCV特異的
NS3-4プロテアーゼ阻害剤
C型肝炎ウイルスに直接作用
インターフェロンとは異なる機序で作用する
薬剤耐性が問題になる可能性
- 最も早く開発されたプロテアーゼ阻害剤
(第1世代)
国内でも欧米とほぼ同時に認可
- IFNと併用することで高い有効性
国内では1型HCVに認可
治療期間の短縮(6ヶ月)
従来治療に追加
副作用は同等以上
- 医療費助成の利用可能



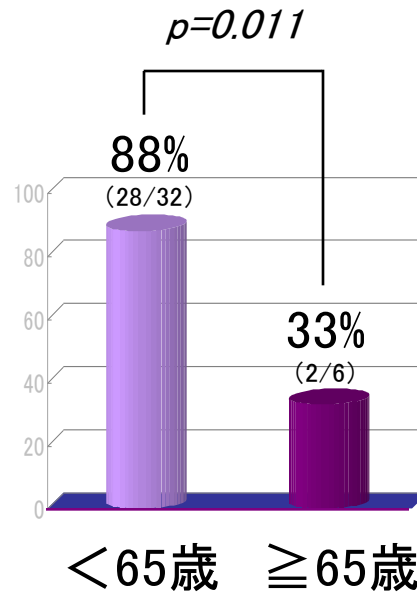
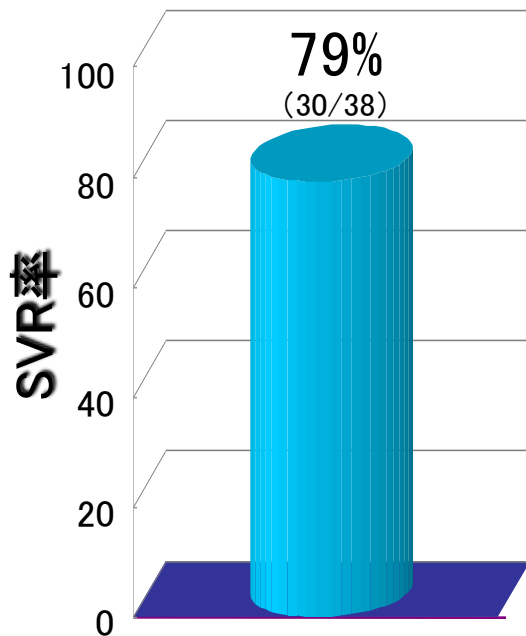
これまでのC型肝炎治療

1型かつ高ウイルス量に対するインターフェロン療法の治療成績

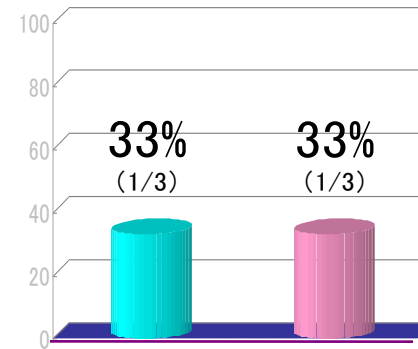


ヘパインターフェロン+リバビリン+テラプレビルによる3剤併用治療

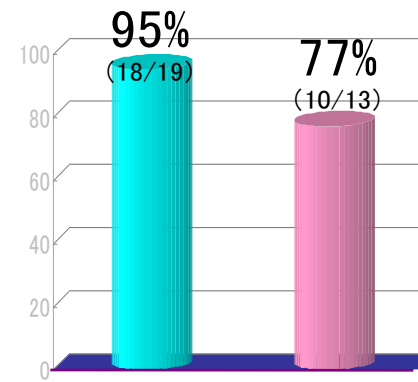
全体の
SVR率



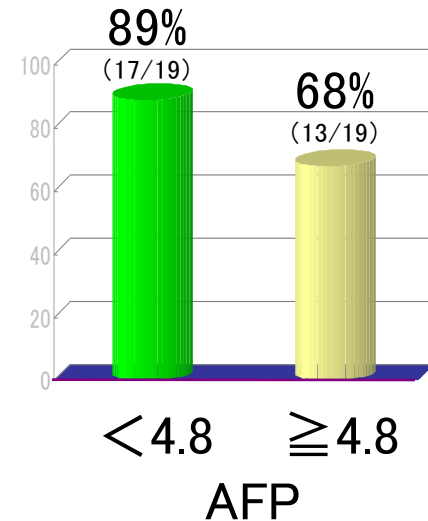
≥65歳



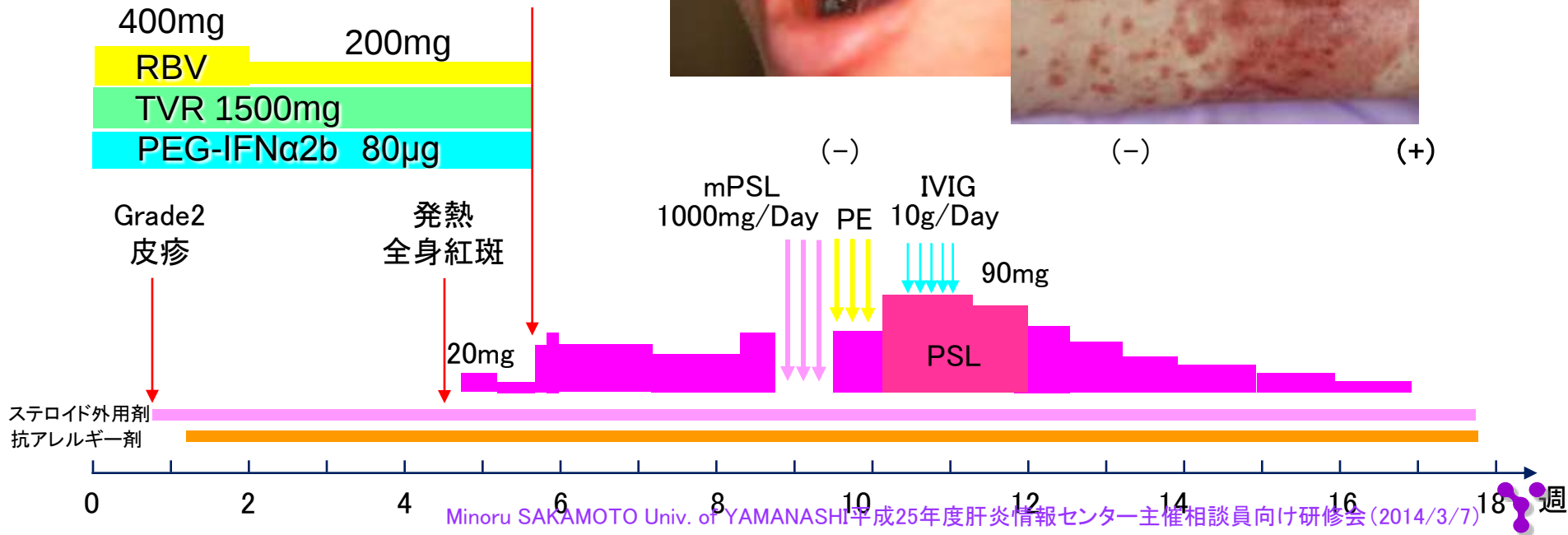
<65歳



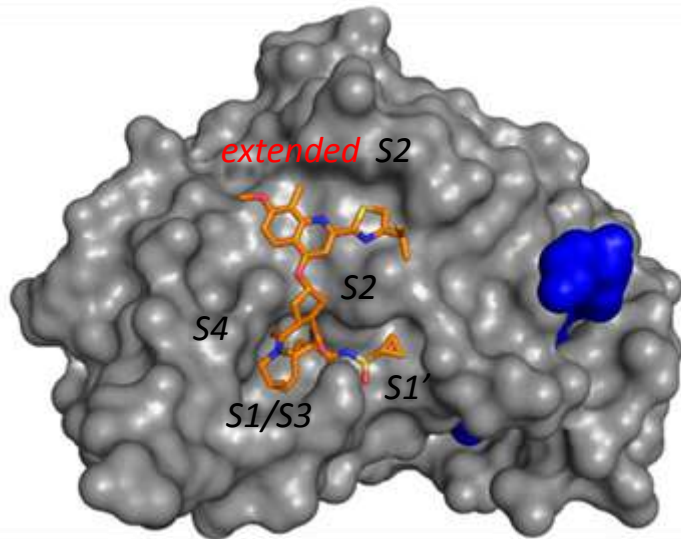
男性 女性



テラプレビルの副作用－中毒性表皮壊死融解症(TEN)



シメプレビル(SMV、TMC435)



In vitro profile

- $EC_{50} = 9.4\text{nM}$
(HCVゲノタイプ1bレプリコン細胞)
- $K_i = 1.4\text{nM}$
(HCVゲノタイプ1b酵素)

- 第2世代の
経口HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤
- ゲノタイプ1型のC型肝炎患者を対象にした国内第II相試験において、
1日1回1錠(50mg又は100mg)で
強い抗ウイルス活性が認められた¹
- 良好な安全性プロフィール¹⁻⁵

¹Hayashi *et al* Poster P-41 presented at JDDW 2011

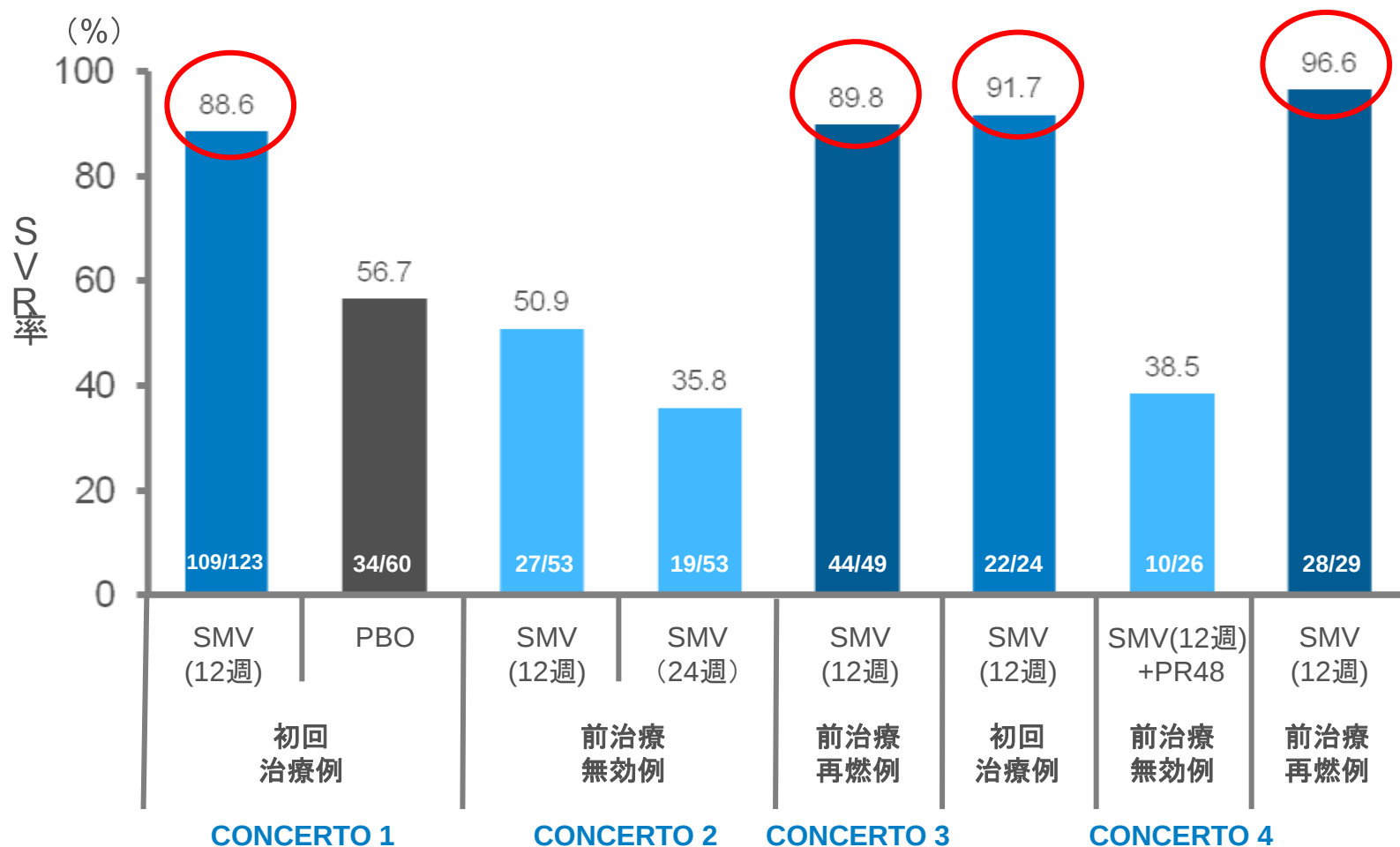
²Reesink HW *et al* Gastroenterology 2010;138:913-921

³Moreno C *et al* J Hepatology 2012;56:1247-53

⁴Fried MW *et al* Oral presentation at AASLD 2011

⁵Zeuzem S *et al* Poster LB-2998 presented at EASL 2011

シメプレビル第Ⅲ相試験 CONCERTO SVR24



PEG-IFN+RBV+SMV治療の実際

PEG-IFN α 2a
(ペガシス)



週1回

PEG-IFN+RBV+SMV 12週
さらに
PEG-IFN+RBV 12週
計24週治療
効果不十分な場合は
PEG-IFN+RBVを24週追加も可能
(最大48週)

RBV(コペガス) 1日2回



SMV(ソブリアード) 1日1回



PEG-IFN+RBV+SMV治療の実際

PEG-IFN α 2b
(ペグイントロン)



週1回

PEG-IFN+RBV+SMV 12週
さらに
PEG-IFN+RBV 12週
計24週治療
効果不十分な場合は
PEG-IFN+RBVを24週追加も可能
(最大48週)

RBV(レベトール) 1日2回



SMV(ソブリアード) 1日1回



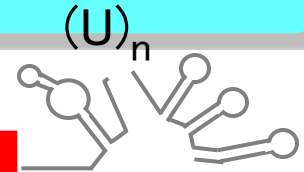
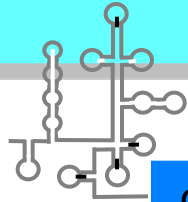
PEG-IFN+RBV+シメプレビル併用療法

年齢 /性	初/再 (前治療)	治療 効果	IFN	IL28B	ISDR 変異数	IRRDR 変異数	コア 70	ITPA	F	Fibro Scan	HCV RNA	1D	2D	1W	2W	4W
61/F	P+R+T	PR	PEG α2b	T/T	0	3	R	C/C	4		<1.2			(-)	(-)	(-)
64/F	P	NR	PEG α2b	T/T	0	5	Q	C/C	3	12.6	4.3	3.4	2.9	<1.2	<1.2	
61/F	P+R	NR	PEG α2a	T/T	0	2	R	C/C	3		6.9	4.0	3.2	2.0	<1.2	
59/M	HLBI	再燃	PEG α2b	T/T	5	6	R	C/C	1	13.8	6.5	3.7	2.8	<1.2		
65/M	P+R	PR	PEG α2a	T/T	1	3	R	A/C	2	11.8	7.0	4.1	2.9	<1.2		
64/F	初		PEG α2b	T/T	0		R	C/C	1	13.6	6.5					



C型肝炎新規治療薬

IRES



シグナル
ペプチダーゼ

NS3-4 プロテアーゼ

シグナルペプチド
ペプチダーゼ

NS2-3 プロテアーゼ

NS5 RNA依存性
RNAポリメラーゼ

新規インターフェロン
PEG-rIL29
Omega interferon

プロテアーゼ阻害剤
Telaprevir
Boceprevir
Vaniprevir (MK7009)
Simeprevir (TMC435)
Faldaprevir (BI201335)
Asunaprevir (BMS-650032)
Danaprevir (RO5190591)
GS9451
BMS-791325
MK5172
GS9256
ACH0141625
VBY376
ABT-450
RG7227 (Danaprevir)

ポリメラーゼ阻害剤
核酸型
Sofosbuvir (GS7977)
IDX184
RO5024048
INX-08189
PSI-352938

非核酸型
GS9190 (Togobuvir)
PF-868554
ABT-072
ABT-333
ANA598
VCH222/VX222
BI207127
VCH-759
VCH-916
RG7128 (Mericitabine)

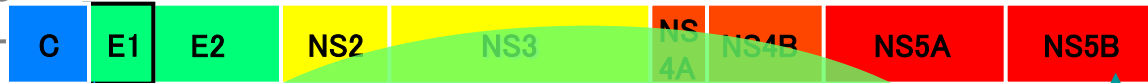
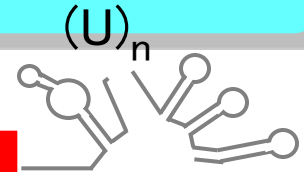
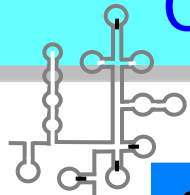
NS5阻害剤
Daclatasvir (BMS-790052)
Ledipasvir (GS-5885)
ABT-267
GSK2236805
BMS-824393

宿主蛋白標的薬
Alisporvir/Devio-025
SCY-635
NM811

その他
Silymarin
Celgosvir

C型肝炎新規治療薬-DAAの組合せ

IRES



さまざまな飲み薬の
組合せが
試みられている

シグナルペプチド
ペプチダーゼ

シグナル
ペプチダーゼ

NS2-3

NS5 RNA依存性
RNAポリメラーゼ

新規インターフェロン
PEG-rIL29
Omega interferon

プロテアーゼ阻害剤

Telaprevir
Boceprevir
Vaniprevir (MK7009)
Simeprevir (TMC435)
Faldaprevir (BI201335)
Asunaprevir (BMS-650032)
Danaprevir (RO5190591)
GS9451
BMS-791325
MK5172
GS9256
ACH0141625
VBY376
ABT-450
RG7227 (Danaprevir)

ポリメラーゼ阻害剤
核酸型

Sofosbuvir (GS7977)
IDX184
RO5024048
INX-08189
PSI-352938

非核酸型

GS9190 (Togobuvir)
PF-868554
ABT-072
ABT-333
ANA598
VCH222/VX222
BI207127
VCH-759
VCH-916
RG7128 (Mericitabine)

NS5阻害剤

Daclatasvir (BMS-790052)
Ledipasvir (GS-5885)
ABT-267
GSK2236805
BMS-824393

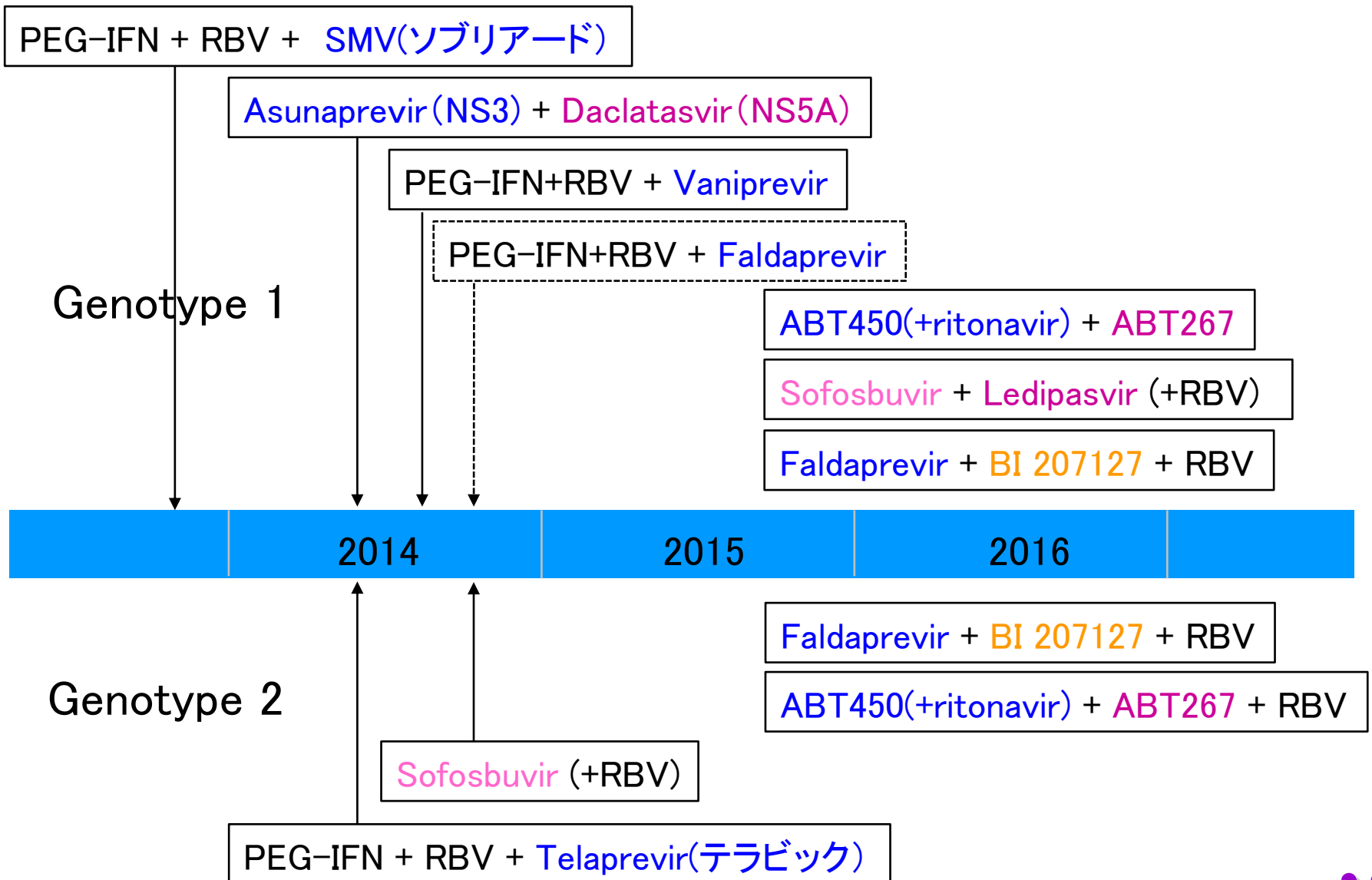
宿主蛋白標的薬

Alisporvir/Devio-025
SCY-635
NM811

その他

Silymarin
Celgosvir

C型肝炎治療薬の開発状況(本邦)



肝臓の硬さはファイブロスキャンでもわかる



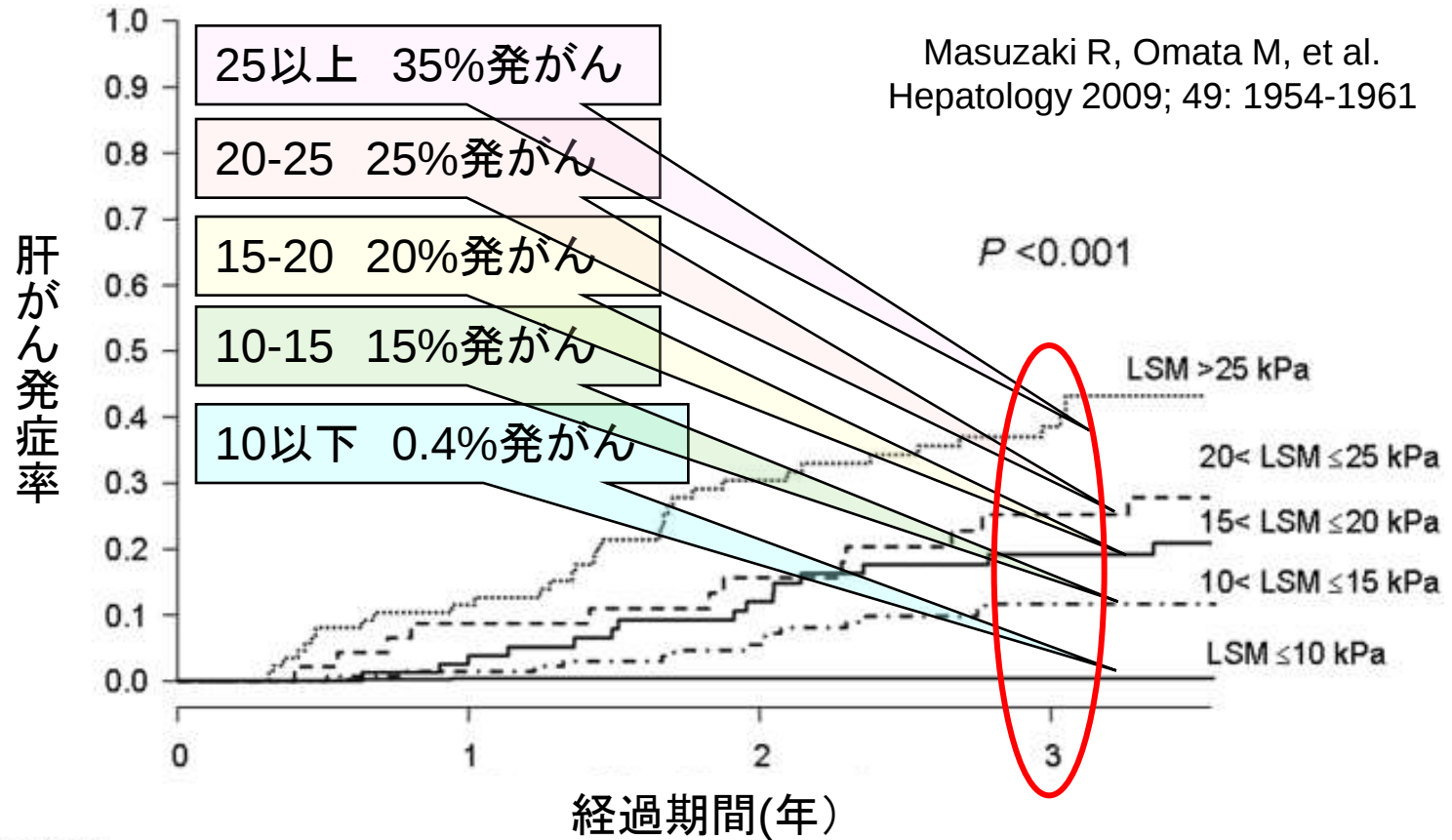
ファイブロスキャン:

- ・超音波で肝臓の硬さを直接測定
- ・2-3分間、痛みなし
- ・その場で結果がわかる

肝臓の硬さ: キロパスカル
10cmの水圧でへこめば1キ
ロパスカル



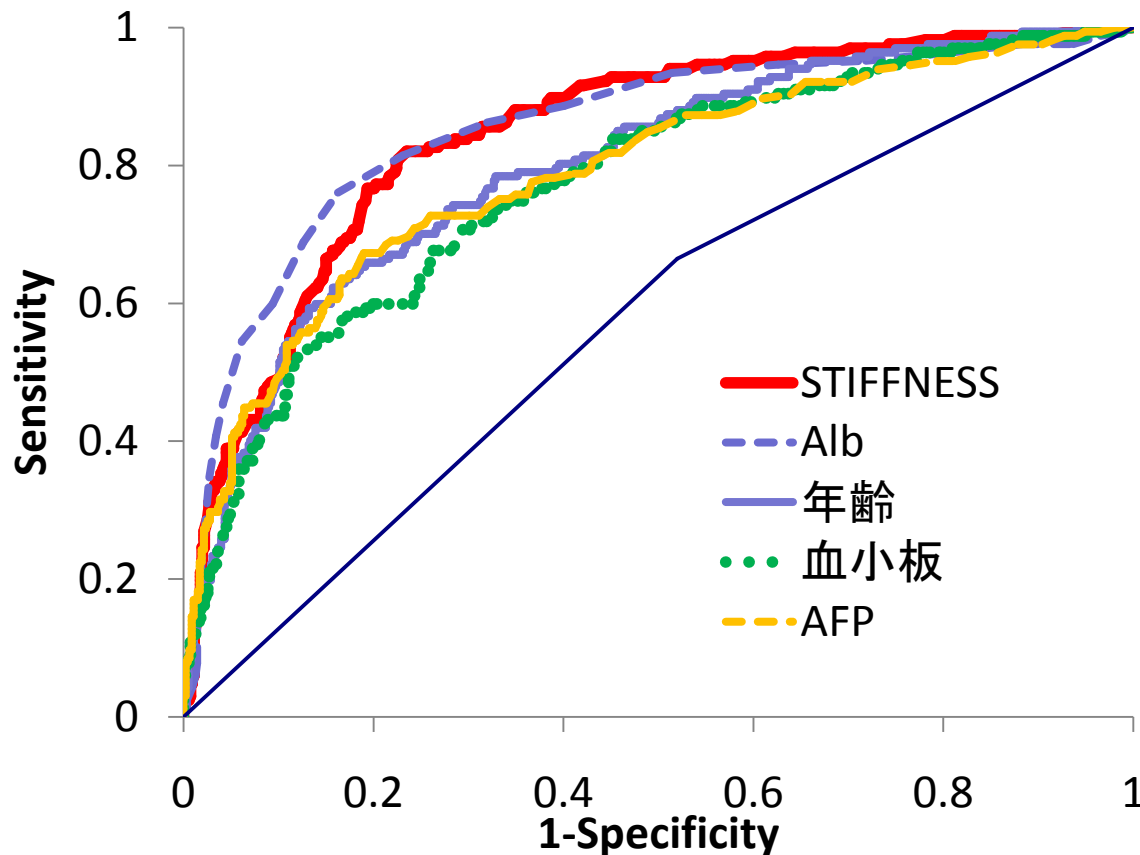
肝臓の硬度と3年後の発癌率



No. at risk	0	1	2	3
≤10 kPa	511	501	476	427
10.1-15 kPa	142	130	111	94
15.1-20 kPa	79	76	63	51
20.1-25 kPa	47	41	36	29
>25 kPa	87	75	54	41



FibroScanを用いた発癌リスクの分別-ROC曲線



ROC解析によりcut off値を設定した。肝硬度のcut off値は12.0kPaとした。
AUCはそれぞれ、肝硬度 0.846、Alb 0.854、年齢 0.799、血小板 0.774、AFP 0.790、性別 0.572であった。

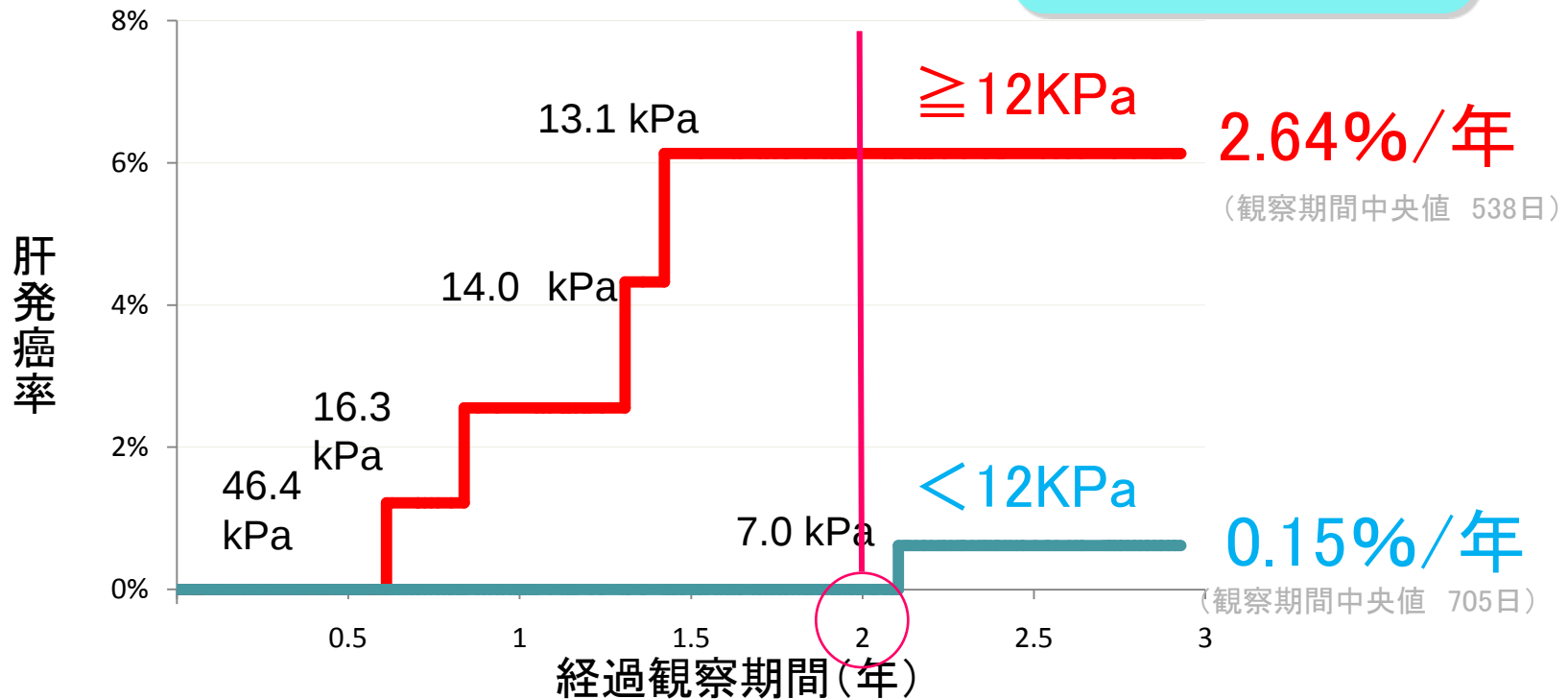


FibroScanを用いた発癌リスクの検討-前向き検討

発癌のないC型肝炎患者 (n=470、平均観察期間691日〔1.9年〕)

Transient elastography (FibroScan)

Kaplan-Meier法
 $p < 0.0001$
log-rank test



インターフェロンなし・経口DAA剤による治療

Dual Therapy With the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders

Kazuaki Chayama,¹ Shoichi Takahashi,¹ Joji Toyota,² Yoshiyasu Karino,² Kenji Ikeda,³ Hiroki Ishikawa,⁴
Hideaki Watanabe,⁴ Fiona McPhee,⁵ Eric Hughes,⁶ and Hiromitsu Kumada³

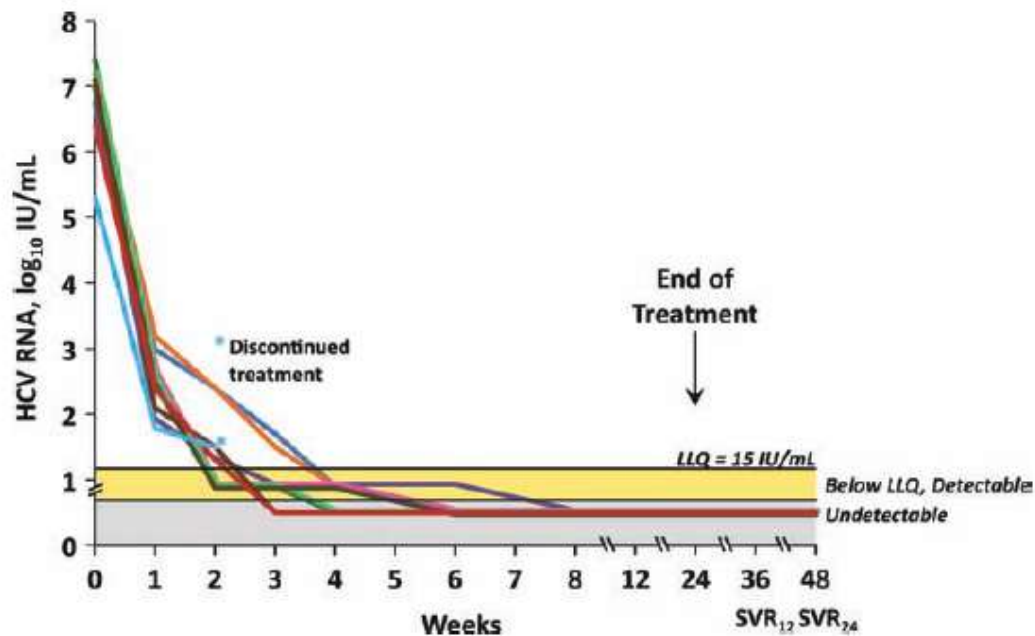


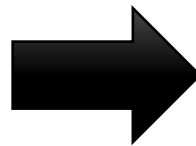
Fig. 2. HCV RNA levels: individual patients. Individual patient plasma HCV RNA levels during 24 weeks of treatment and through 24 weeks post-treatment (week 48) are shown. LLQ = 15 IU/mL.



肝炎は「ビール」でなおす時代へ



アサヒビール
麒麟ビール
サッポロビール
サントリービール
エビスビール



テラプレビール
シメプレビール
バニプレビール
ファルダプレビール
アスナプレビール
ダノプレビール
ダクラタスビール
レディパスビール
ソフォスブビール
デレオブビール
テゴブビール
セトロブビール

NS3
protease
-previr

NS5A
-asvir

NS5B
polymerase
-buvir

ウイルス治療薬（飲み薬）：
×××ビール（-vir）

副作用の少ない「ビール」が
続々と発売される



Genotype 1b: IFN freeのSVR率

STUDY name: phase 2b (JPN), SOUND-C2, M11-652, phase2a, ELECTRON

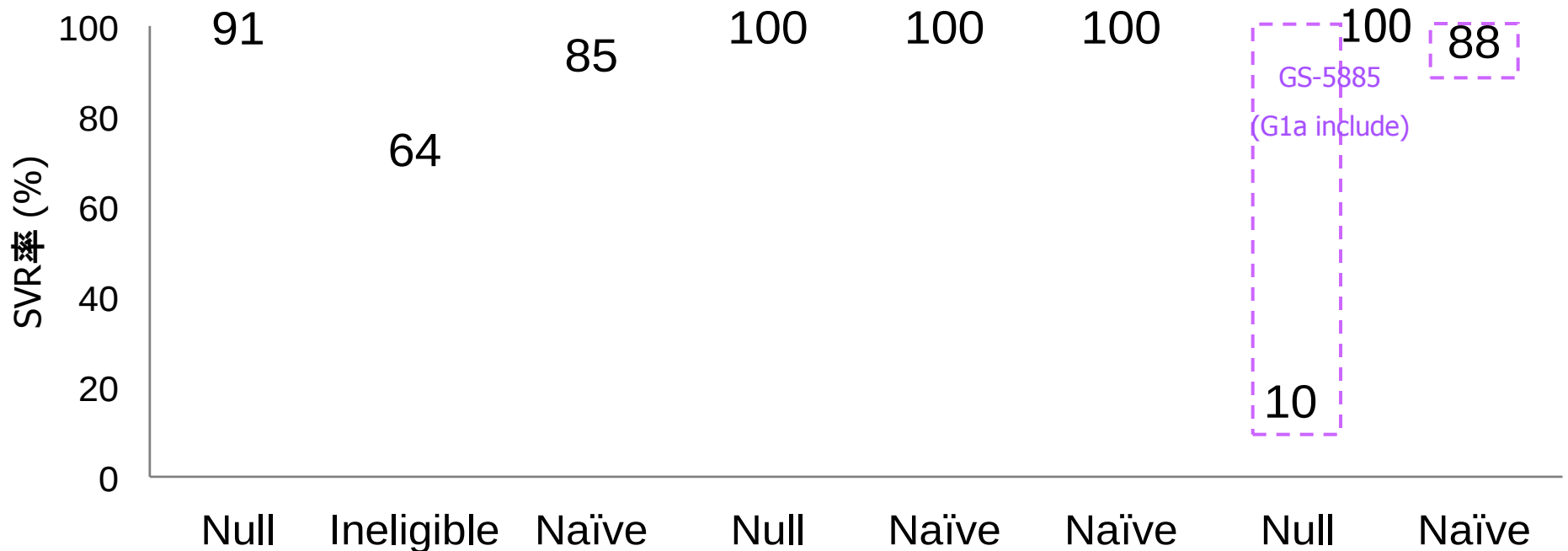
ダクラタスビル
アスナプレビル

デレオブビル
ファダプレビル
RBV

ABT-450r-/267
-333/RBV

ダクラタスビル
ソフォスバビル

ソフォスバビル
RBV



DCV/ASV: Suzuki et al. EASL 2012

BI201335/BI207127: Zeuzem et al. EASL 2012&AASLD 2012

ABT-450r/-267-333/RBV: Kowdley et al. AASLD 2012

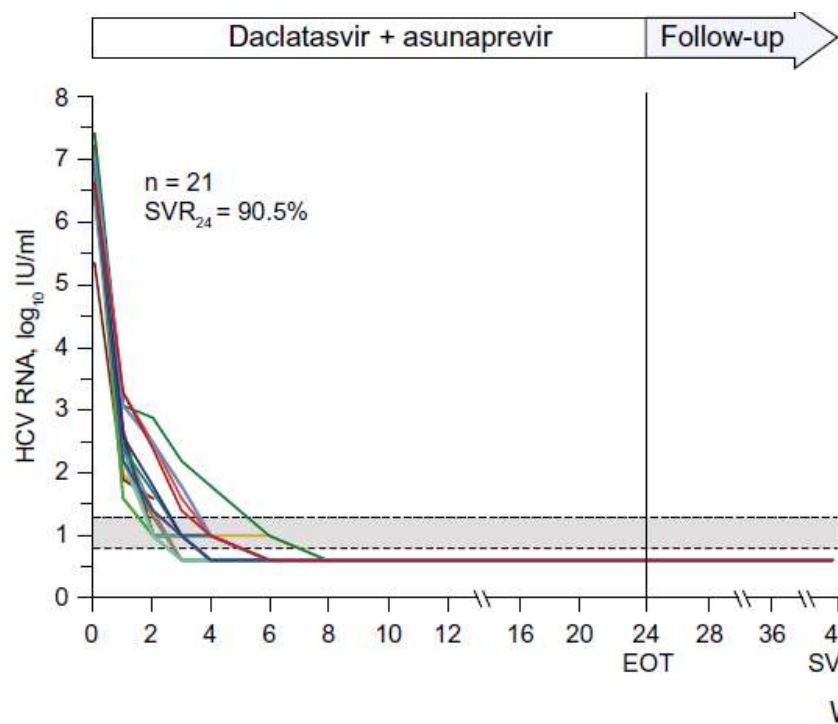
GS-7977(SOF)/DCV: Sulkowski et al. AASLD 2012

GS-7977(SOF)/RBV: Gane et al. AASLD 2012

インターフェロンなし・経口DAA剤による治療

- 経口2剤(プロテアーゼ阻害剤BMS-650032 + NS5A阻害剤BMS-790052)
- 日本人を対象とした第Ⅱa相試験

前治療無効例



IFN不適格/不耐容例

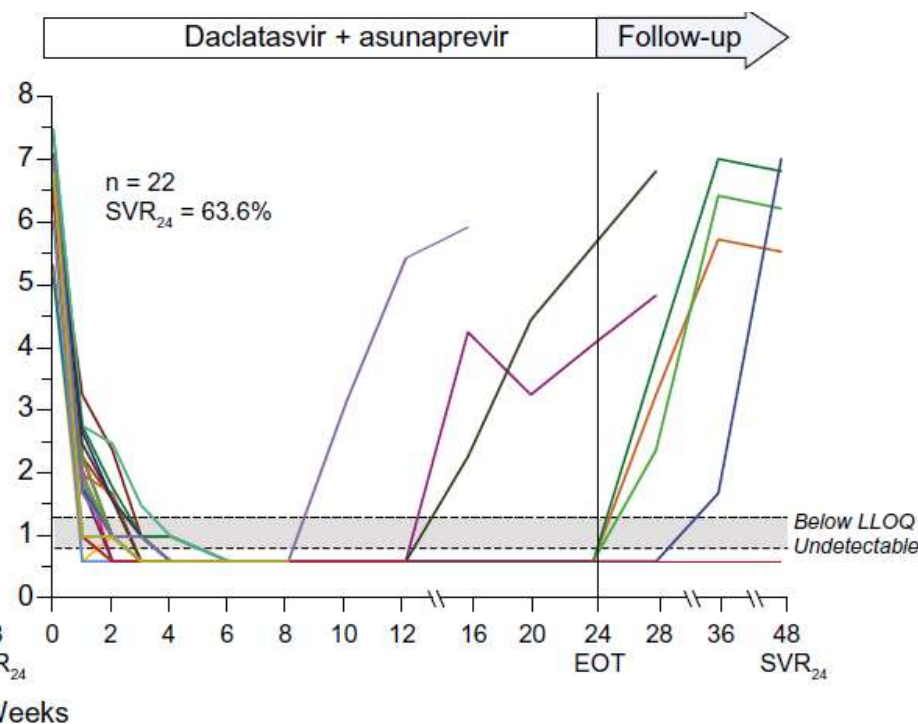


Fig. 3. HCV RNA levels, individual patients. Serum HCV RNA levels over time are shown for each patient. (A) Null responders; (B) ineligible/intolerant patients. EOT, end of treatment; SVR₂₄, sustained virologic response 24 weeks post-treatment; LLOQ, lower limit of quantitation = 15 IU/ml.

Suzuki Y et al., J Hepatol 2013; 58; 655-662



インターフェロンなし・経口DAA剤による治療

● 経口2剤(プロテアーゼ阻害剤BMS-650032+NS5A阻害剤BMS-790052)

Table 3. Resistance-associated polymorphisms in patients with virologic failure.

Patient			NS5A				NS3	
			L31	Q54	P58	Y93	Q80	D168
Viral breakthrough	1	Baseline	L/M			Y/H		
		Post-VBT	M		A	H		A
	2	Baseline		Y		Y/H	L	
		Post-VBT	M	Y		H		V
	3	Baseline		Y		H		
		Post-VBT	M	Y		H		V
Relapse	4	Baseline			P/S	Y/H		
		Post-relapse	M			H		A
		Baseline			L			
		Post-relapse	M		L	H		V/D
		Baseline						
		Post-relapse	V			H		V
Post-relapse		Baseline				H		
		Post-relapse	V/M			H		V

治療失敗例の多くは治療前からNS5Aに耐性変異(Y93H)
Y93Hはnaïveの約10%に存在し、その著効率は50%程度

NS5A領域の薬剤耐性変異の検索

DAA製剤未投与例での検討

	Our study (Deep sequencing)	Suzuki.F J.Clin Virol (2012)	European HCV database
n (%)	110	294	1796
L31M		8 (2.7%)	68 (3.8%)
L31V	13 (11.8%)	0	38 (2.1%)
Y93H/N	34 (30.9%)*	24 (8.2%)	149 (8.3%)
Y93H/L31M	4 (3.6%)	1 (0.3%)	
Total	43 (39.1%)	33 (11.2%)	255 (14.2%)

* 混在比率50%以上は8/110 (7.3%)
(三浦美香 肝P-33)



これからのC型肝炎治療

第1世代
テラプレビル(テラビック)
第2世代
シメプレビル(ソブリアード)
Faldaprevir (BI201335)
Vaniprevir (MK7009)
Asnaprevir (BMS650032)
ABT450



これからのC型肝炎治療

第1世代

テラプレビル(テラビック)

第2世代

シメプレビル(ソブリアード)

Faldaprevir (BI201335)

Vaniprevir (MK7009)

Asnaprevir (BMS650032)

ABT450

PEG-IFN

リバビリン

PEG-IFN

リバビリン

プロテアーゼ
阻害剤

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

Daclatasvir (BMS790052)
Ledipasvir (GS-5885)
ABT267

リバビリン

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

Sofosbuvir (GS7977)

IFN

リバビリン

ポリメラーゼ
阻害剤

なし
レジメン

プロテアーゼ
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

NS5Aに耐性変異(Y93H)
Y93Hはnaïveの約10%に
存在する。

NS5A
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

これからのC型肝炎治療

第1世代

テラプレビル(テラビック)

第2世代

シメプレビル(ソブリアード)

Faldaprevir (BI201335)

Vaniprevir (MK7009)

Asnaprevir (BMS650032)

ABT450

PEG-IFN

リバビリン

PEG-IFN

リバビリン

プロテアーゼ
阻害剤

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

Daclatasvir (BMS790052)
Ledipasvir (GS-5885)
ABT267

リバビリン

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

Sofosbuvir (GS7977)

IFN
なし

リバビリン

ポリメラーゼ
阻害剤

プロテアーゼ
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

プロテアーゼ
阻害剤

NS5A
阻害剤

ポリメラーゼ
阻害剤

不十分な治療は
NS3にも高度耐性変異(D168)
を誘導する可能性があり、
PEG-IFN+RBV+SMV治療にも
難治となる可能性がある。

肝炎サポート(Y-PERS[GF])外来

- 紹介患者様を中心に

Genome(G)

宿主ゲノム情報(IL28B、ITPA)

HCVウイルス情報(ISDR/IRRDR、コアアミノ酸変異)

薬剤耐性変異測定

Fibrosis(F)

FibroScanによる肝硬度測定

- 週3回、2～4名/日、予約受付
当科事務で予約取得(055-273-9584)
保険診療(外来受診料ほか)+研究費で費用負担
ゲノム・研究採血の同意取得者
治療を含めて、肝疾患センター宛紹介も可能



C型慢性肝炎治療の現状と展望

- ✓ ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果は、宿主因子とウイルス因子である程度予測可能になった。
- ✓ ウイルスに直接作用する薬剤(DAA)の開発により、治療効果が高まった。
PEG-IFN+RBV+テラプレビルは副作用が多かったが、PEG-IFN+RBV+シメプレビルは副作用が少なく、1型では第1選択となった。
- ✓ インターフェロンなしの治療も年内に可能となるが、薬剤耐性変異には注意が必要である。
- ✓ 治療法と治療時期の決定には発癌リスクの評価が重要で、肝硬度測定(ファイブロスキャンなど)が有用である。

