

平成26年度 相談員向け講習会

C型肝炎の最新情報

2015.3.6 国府台

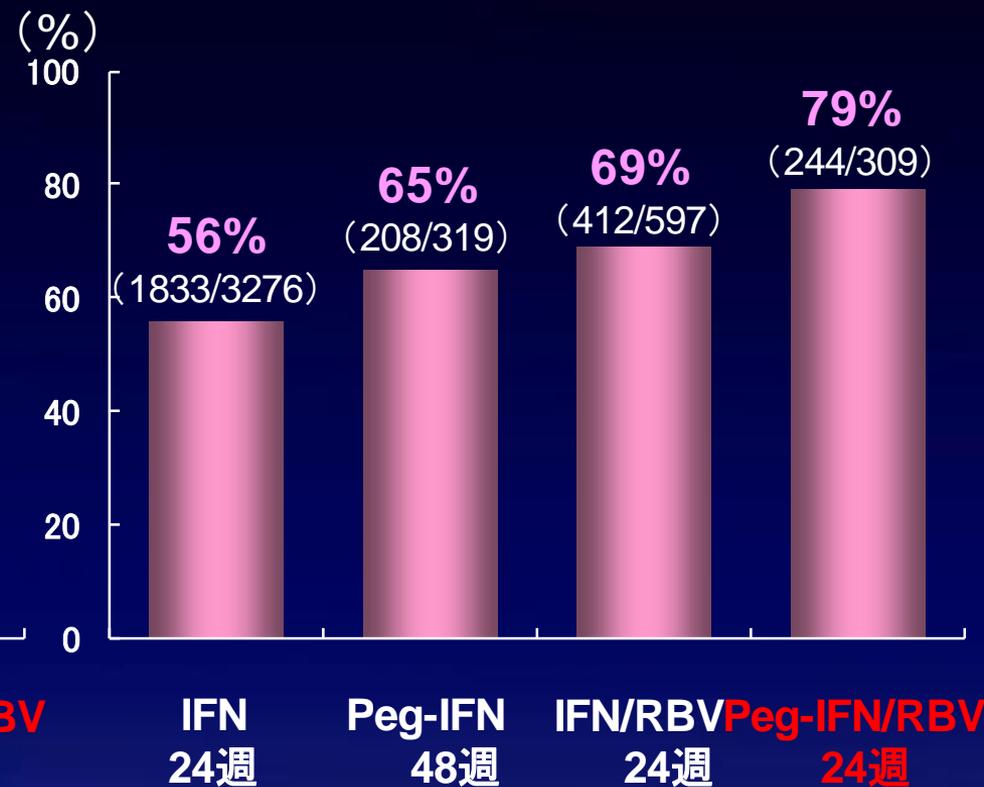
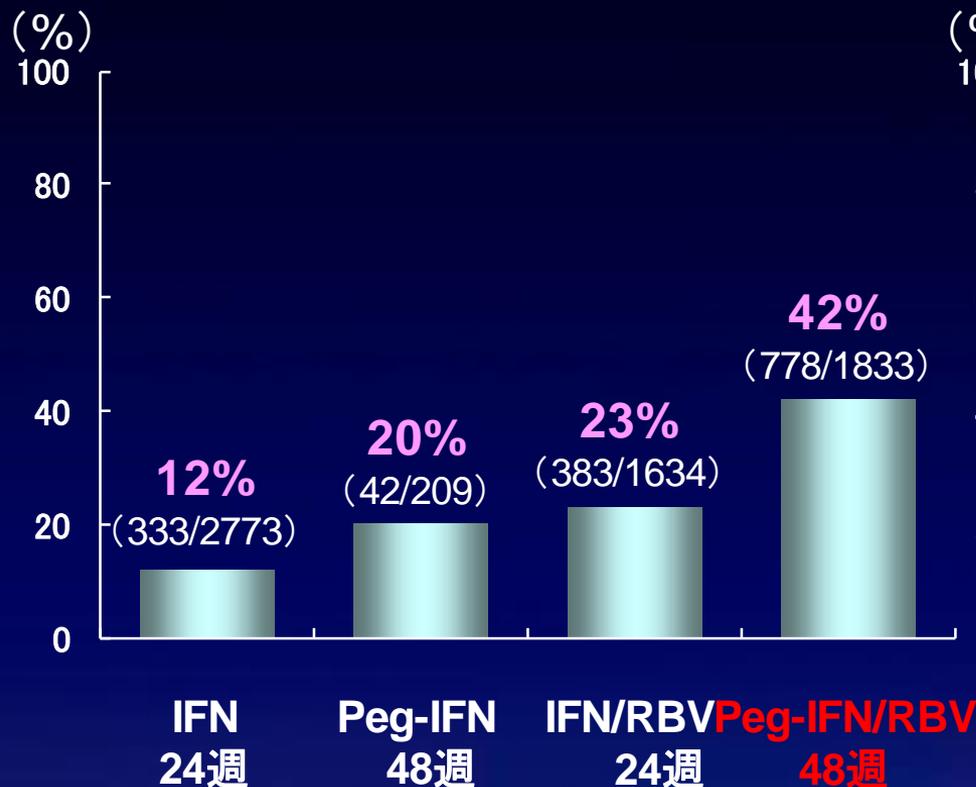
大阪大学 消化器内科

平松 直樹

治療法別の著効率

〈1型高ウイルス量〉

〈1型高ウイルス量以外〉



C型肝炎新たな治療（1型高ウイルス量）

— DAA (Direct-Acting Antiviral) —

- 2011.11月 **テラプレビル**/ペグインターフェロン/リバビリン
(新たな治療薬の登場: 第1世代 テラプレビル)
- 2013.12月 **シメプレビル**/ペグインターフェロン/リバビリン
(インターフェロン治療の最終型: 第2世代 シメプレビル)
2014. 9月 **アスナプレビル**/ダクラタスビル
(わが国初のインターフェロン・フリー治療: 第1世代)
- 2014.11月 **バニプレビル**/ペグインターフェロン/リバビリン
(インターフェロン治療の最終型: 第2世代 バニプレビル)
- 2015 **ソホスブビル**/レディパスビル
(インターフェロン・フリー治療: 第2世代)

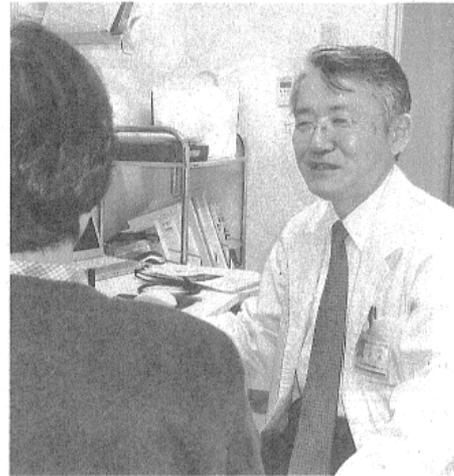
インターフェロンを中心にした治療で、約9割の患者はC型肝炎ウイルスを除去できるようになった。だが、残りの約1割には効果がなく、心臓や腎臓に持病があると使えない場合もある。高齢者は血小板減少などの副作用が出やすく、慎重に治療する必要がある。昨年9月、インターフェロンが使えない患者にも効果のある治療が可能になった。「ダクラタスビル」と「アスナプレビル」という薬を組み

遺伝子検査を経て新薬

合わせる。治療では約85%の患者のウイルスが除去できた。

だが、この治療ではウイルスの遺伝子に特定の変異がある場合、治療率は43%と激減する。一度使うと薬剤耐性ができ、別の薬も効かなくなる恐れもある。

近年、C型肝炎ウイルス治療薬の進歩はめざましく、「ソフォスブビル」と「レジパスビル」という別



主治医の八橋さんから今後の治療方針について説明を受ける女性（左）（長崎県大村市の長崎医療センターで）

には可能になる見通しだ。こちらは治療での治療率は約99%と高い。日本肝臓学会は昨秋、ダクラタスビル

などの併用療法を受ける前には遺伝子検査を極力行い、場合によっては新薬を待つよう治療指針を改定した。

慢性肝炎で長崎医療センター（長崎県大村市）に通院する女性（77）は、過去に3度、肝がんを切除。ダクラタスビルなどでの治療を

考えていた。だが、遺伝子検査で変異が見つかった。幸い、女性の肝機能は安定しており、主治医の肝臓

専門医、八橋弘さんは「すぐに肝硬変などに悪化する可能性は低い」と判断。女性には次の薬を待つことにした。「がんの再発は心配だが、確実に治せる薬を待つ方が後悔しないと思った」と話す。現在は、肝機能を安定させる月1回の注射と飲み薬を続けている。

一方、週2回の注射で肝機能を保ってきた男性（79）は遺伝子変異がなく、昨年10月、新薬での治療に踏み切った。男性は「治療から早く解放されたい」と希望した。服薬後、ウイルスは検出限界値を下回り、目立った副作用も出ていない。だが、こうした手順が医療現場に浸透しているとは言い難い。NPO法人「東京肝臓友の会」には、患者

から「病院で遺伝子検査は必要ないと言われた」「主治医から薬剤耐性の説明がない」などの相談が相次いでいる。関係者からは「遺伝子変異を調べず処方したケースが相当数あるのでは」と危惧する声も上がる。

八橋さんは「遺伝子検査をせず性急に新薬を使うと、次の治療機会を奪うことにもなりかねない。学会の指針に従い、肝臓専門医が適切な手順を踏んで処方するよう徹底すべきだ」と警鐘を鳴らす。

医療ルネサンス:進む肝炎対策 4/5 (読売新聞 H27.3.6)

重度の肝硬変期待の新薬

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長
溝上雅史先生

非代償性肝硬変(C型):5年生存率25%
7割以上で肝機能改善
約6割でウイルス消失

本日の話題

C型肝炎治療の^{いま}現在

SMV/PegIFN/Ribavirin 3剤併用療法

第1世代 IFN-free DAAs: DCV/ASV 併用療法

C型肝炎治療の近未来

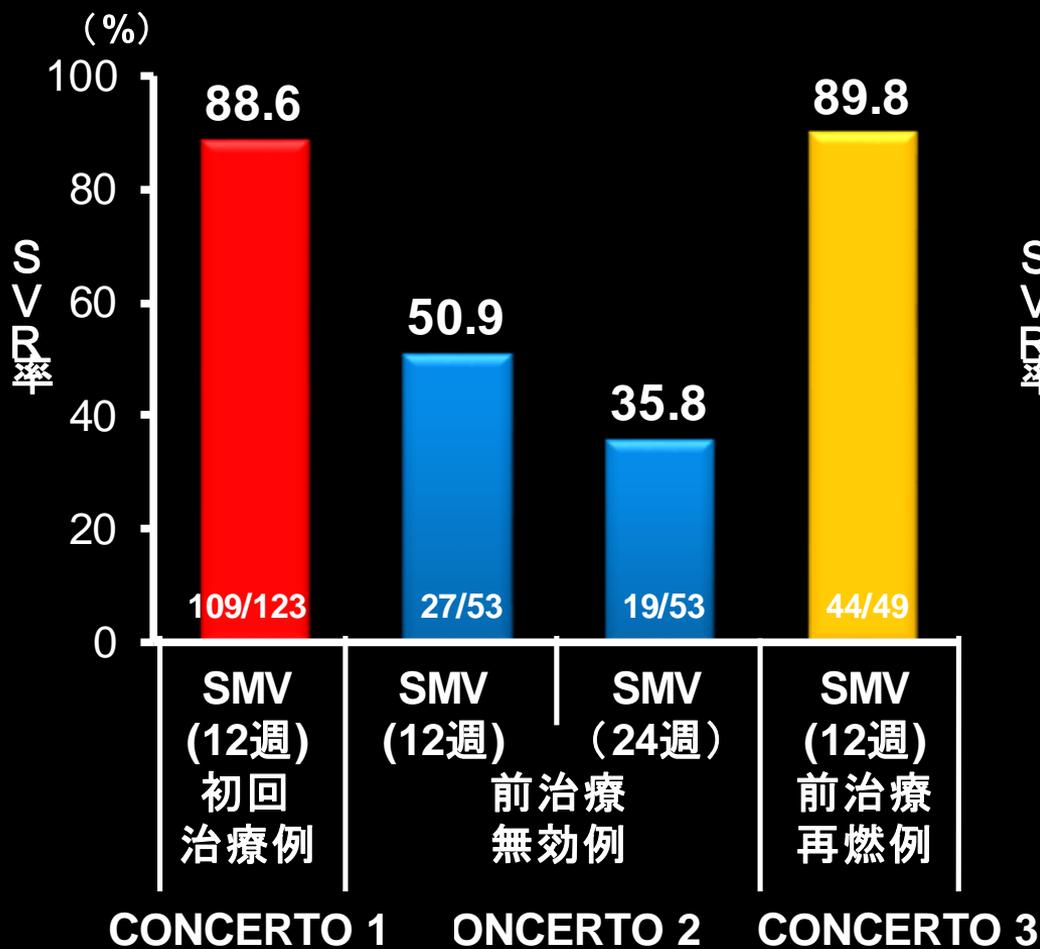
第2世代 IFN-free DAAs: SOF/LDV併用療法

肝臓学会ガイドライン(第3版)

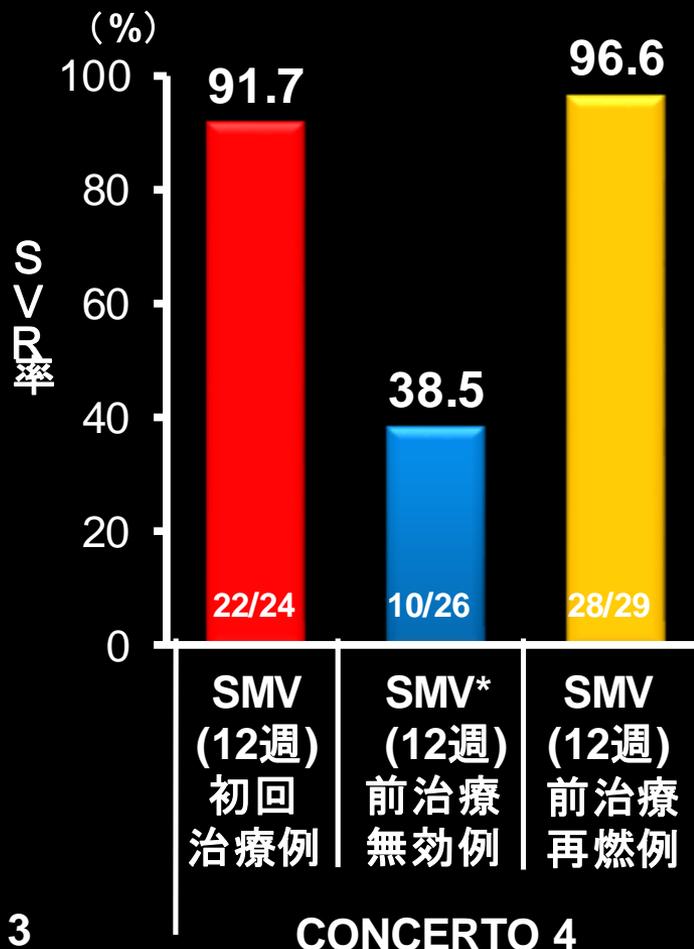
IFNフリー治療を踏まえて学会ガイドラインはどう変わったか？

IFN治療歴別 SVR (CONCERTO study)

Peg-IFN α 2a (CONCERTO-1/2/3)



Peg-IFN α 2b (CONCERTO-4)



* PR48週投与

SMV/Peg-IFN/RBV併用療法 OLF多施設共同研究

対象： 大阪大学およびOsaka Liver Forum関連施設において、
C型慢性肝疾患に対するSMV/Peg-IFN/RBV療法前向き研究に登録された、
HCV genotype1のC型慢性肝炎(肝硬変)の634例(2014年12月末現在)
初回投与例; HCV-RNA \geq 5Log IU/ml、再治療例; HCV-RNA量は問わない

除外基準： HBV感染、HIV感染、SMV既治療

解析対象： 2014年4月末までに同療法を開始した357例

方法： SMV/Peg-IFN/RBV併用療法24週

PR未治療例; SMV/Peg-IFN α 2b+RBV(ペグイントロン+レベトール)

PR既治療例; SMV/Peg-IFN α 2a+RBV(ペガシス+コペガス)



治療中止基準： HCV-RNA 4w \geq 3Log IU/ml or HCV RNA 12w positive

Osaka Liver Forum (OLF) 参加施設

- 関西労災病院
- 大阪労災病院
- 市立池田病院
- 箕面市立病院
- 市立豊中病院
- 市立伊丹病院
- 八尾市立病院
- 市立貝塚病院
- 東大阪市立総合病院
- 市立西宮中央病院
- 大阪警察病院
- 明和病院
- 市立芦屋病院
- 県立西宮病院
- 市立川西病院
- 加納総合病院
- 国立病院機構大阪医療センター
- 国立病院機構大阪南医療センター
- 国立病院機構南和歌山医療センター
- 大阪府立成人病センター
- 大阪府立急性期総合医療センター
- 地域医療機能推進機構大阪病院
- 公立学校共済組合 近畿中央病院
- 大手前病院
- 住友病院
- NTT西日本大阪病院
- 済生会千里病院
- 笹生病院
- 泉大津市立病院
- 市立吹田病院
- 大阪回生病院
- 大阪大学医学部附属病院 (全32施設)

副作用による治療中止率

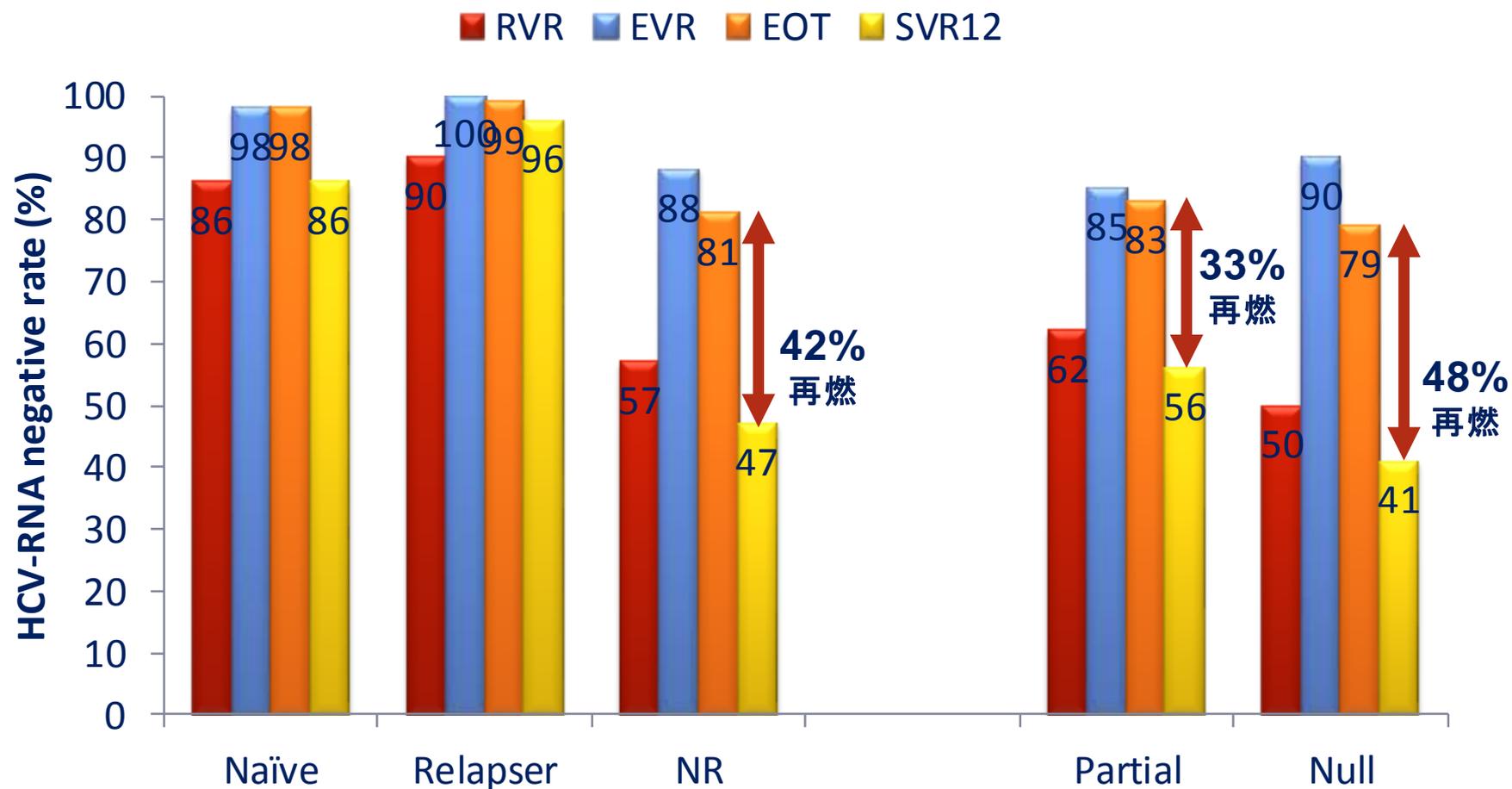
< 12週までの3剤中止率 >

中止理由	< 65 y.o.	≥ 65 y.o.
発疹 (多型紅斑)	4例 (1例)	
ビリルビン上昇	1例	
ヘモグロビン減少		1例
好中球減少		1例
感染症		1例
倦怠感		1例
食欲不振	1例	
腎機能低下	1例	
不穏症状		1例
中止率 3.4%(12/357)	3.8% (7/186)	2.9% (5/171)

< 24週迄のSMV又はPeg-IFN/RBV中止率 >

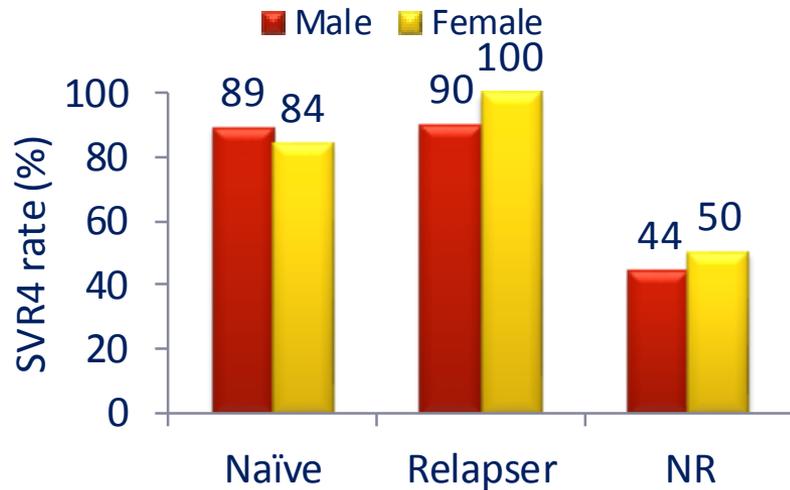
中止理由	< 65 y.o.	≥ 65 y.o.
発疹	6例	
ビリルビン上昇	1例	
AST・ALT上昇		1例
ヘモグロビン減少		1例
好中球減少		1例
血小板減少		1例
感染症		3例
腎機能低下	1例	
倦怠感	1例	3例
網膜症	2例	
不穏症状	1例	1例
心房細動		1例
薬剤性パーキンソン		1例
食欲不振	1例	
不明		1例
自己中断	4例	2例
中止率 7.7%(27/351)	7.1% (13/182)	8.3% (14/169)

前治療歴別のHCV-RNA陰性化率、著効率 (PP)

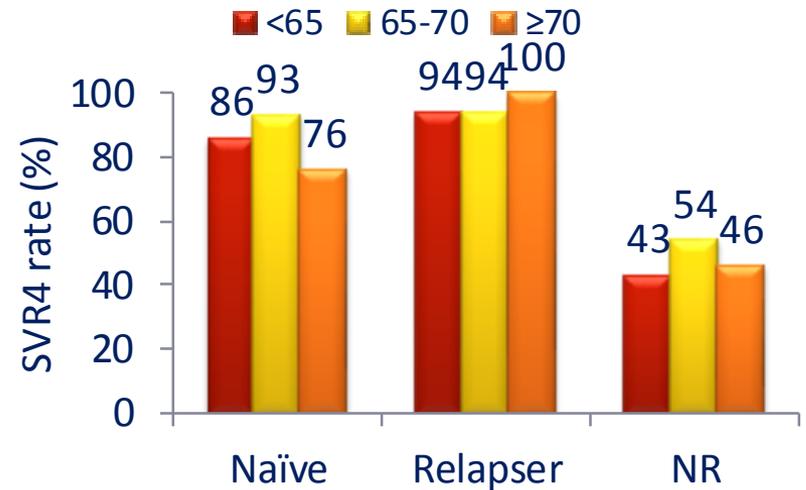


背景因子別の著効率 (SVR12) (PP)

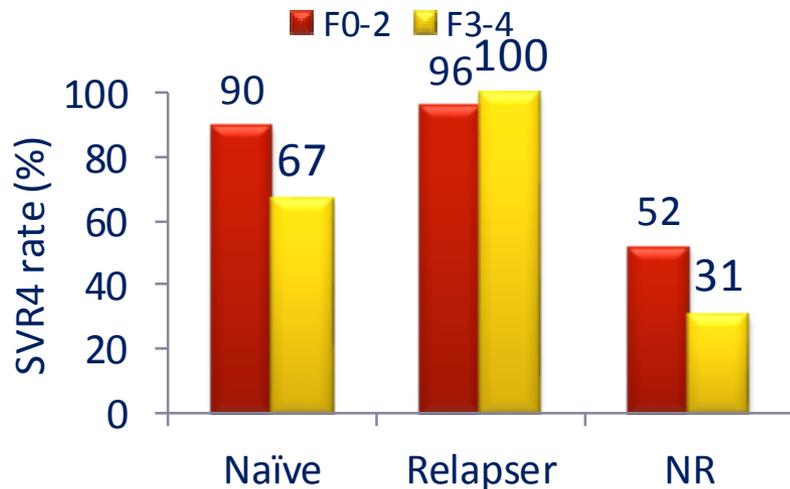
Gender: Male / Female



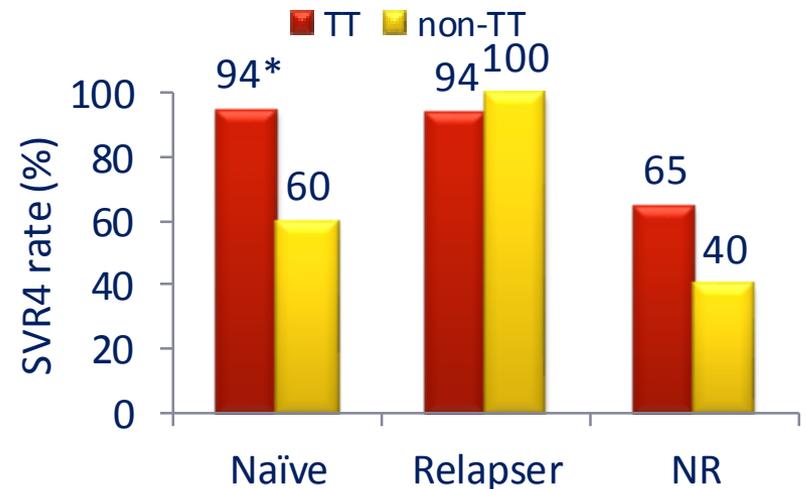
Age: <65y.o. / 65-70y.o. / ≥70y.o.



Fibrosis: F0-2 / F3-4



IL28B: TT / non-TT

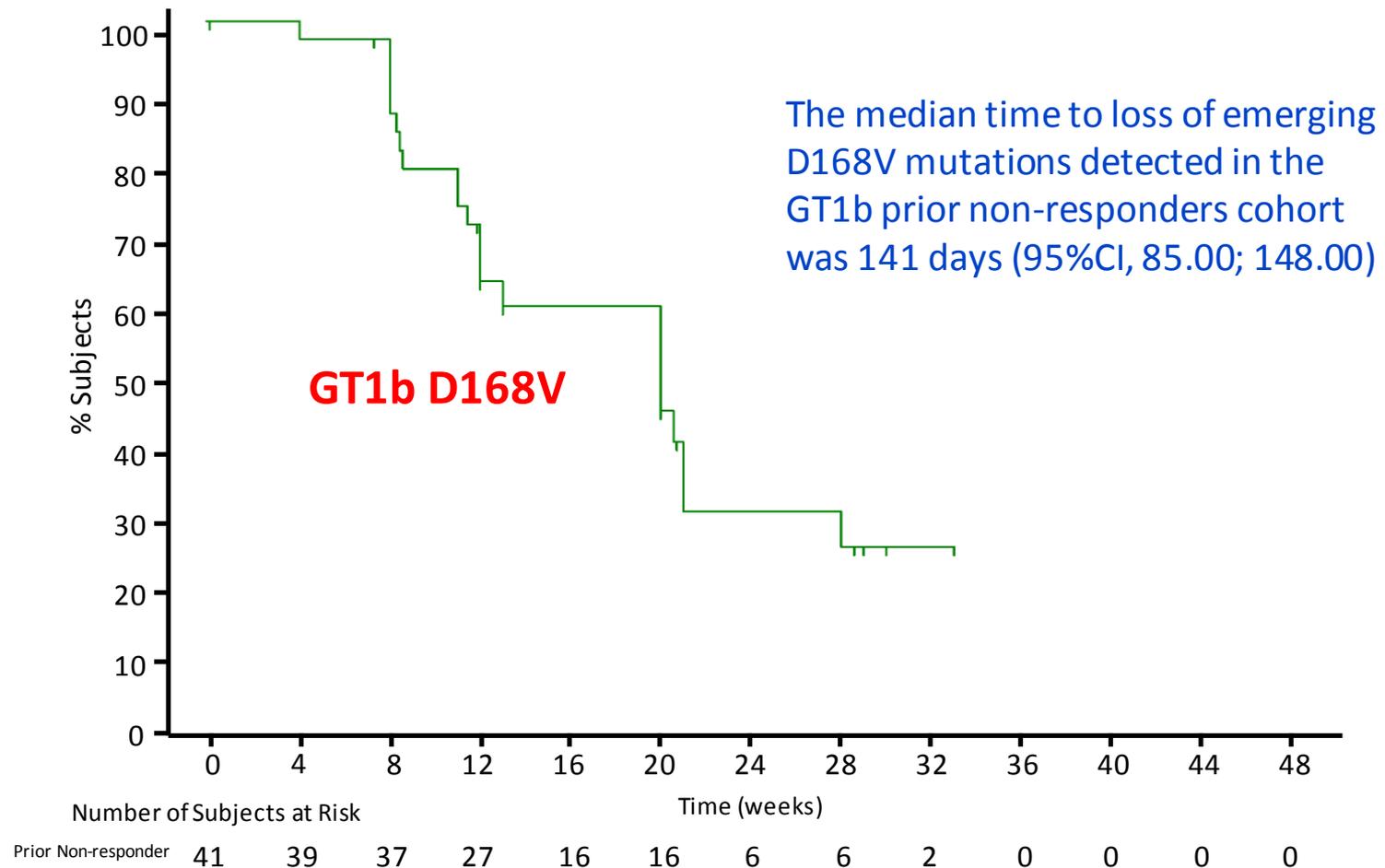


Simeprevir/PegIFN/RBV3劑併用療法

— 治療開始後 NS3/4 protease 變異 —

CONCERTO study

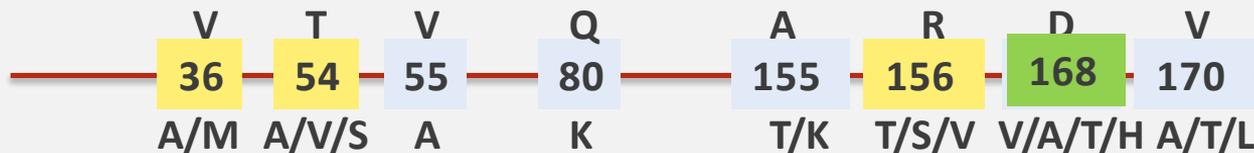
Time to Return to Baseline of NS3 Position D168V in Genotype 1b Patients With Failure (prior Non-responders)



Mutations are defined as changes from Con1 (AJ238799) for genotype 1b

DAAの耐性変異

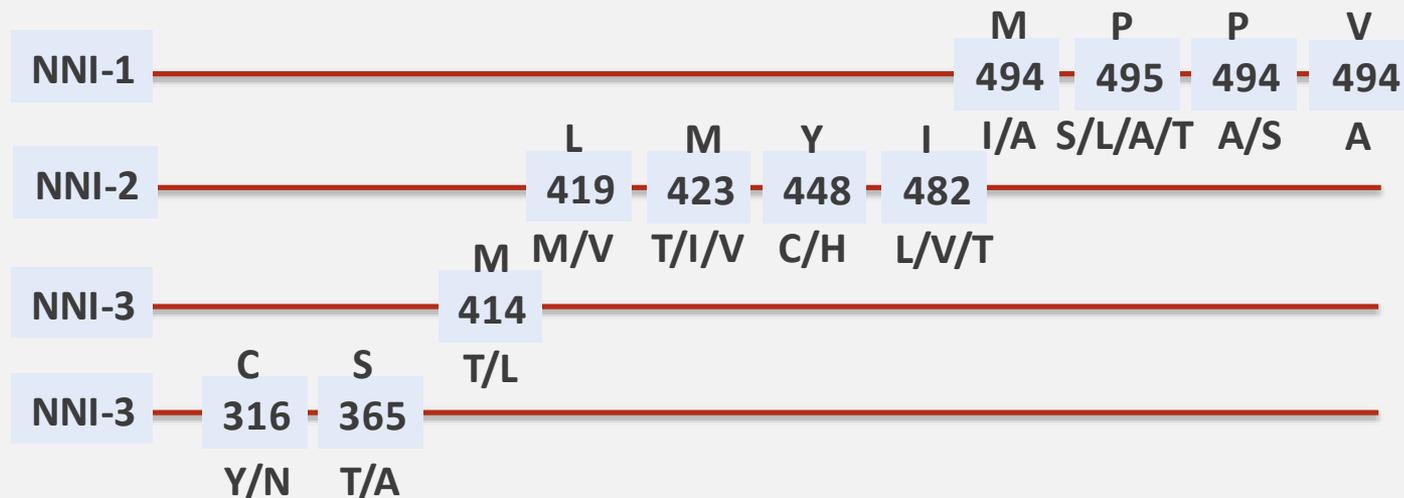
NS3/4Aプロテアーゼ
阻害剤



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(核酸型)



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(非核酸型)



NS5A
阻害剤

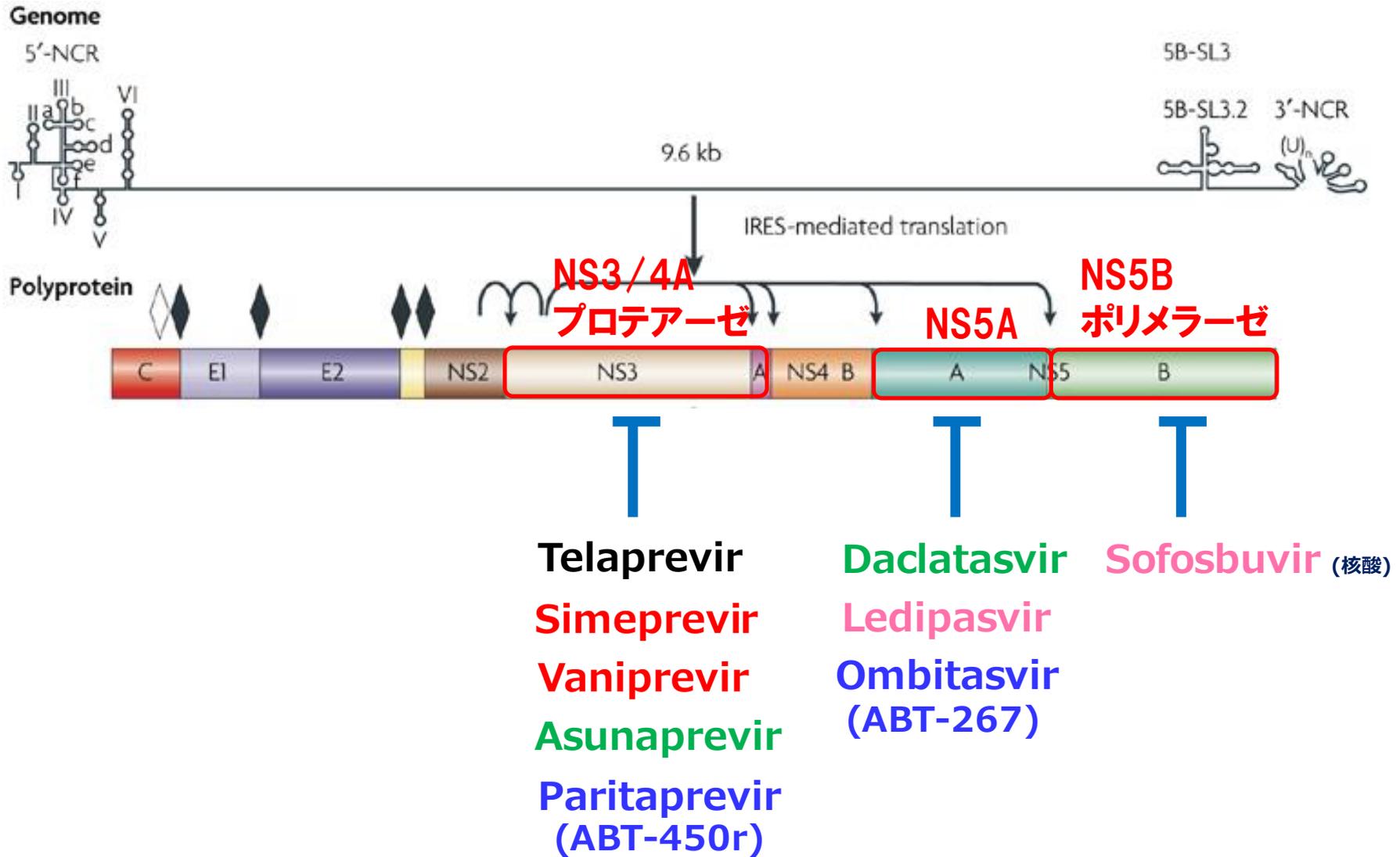




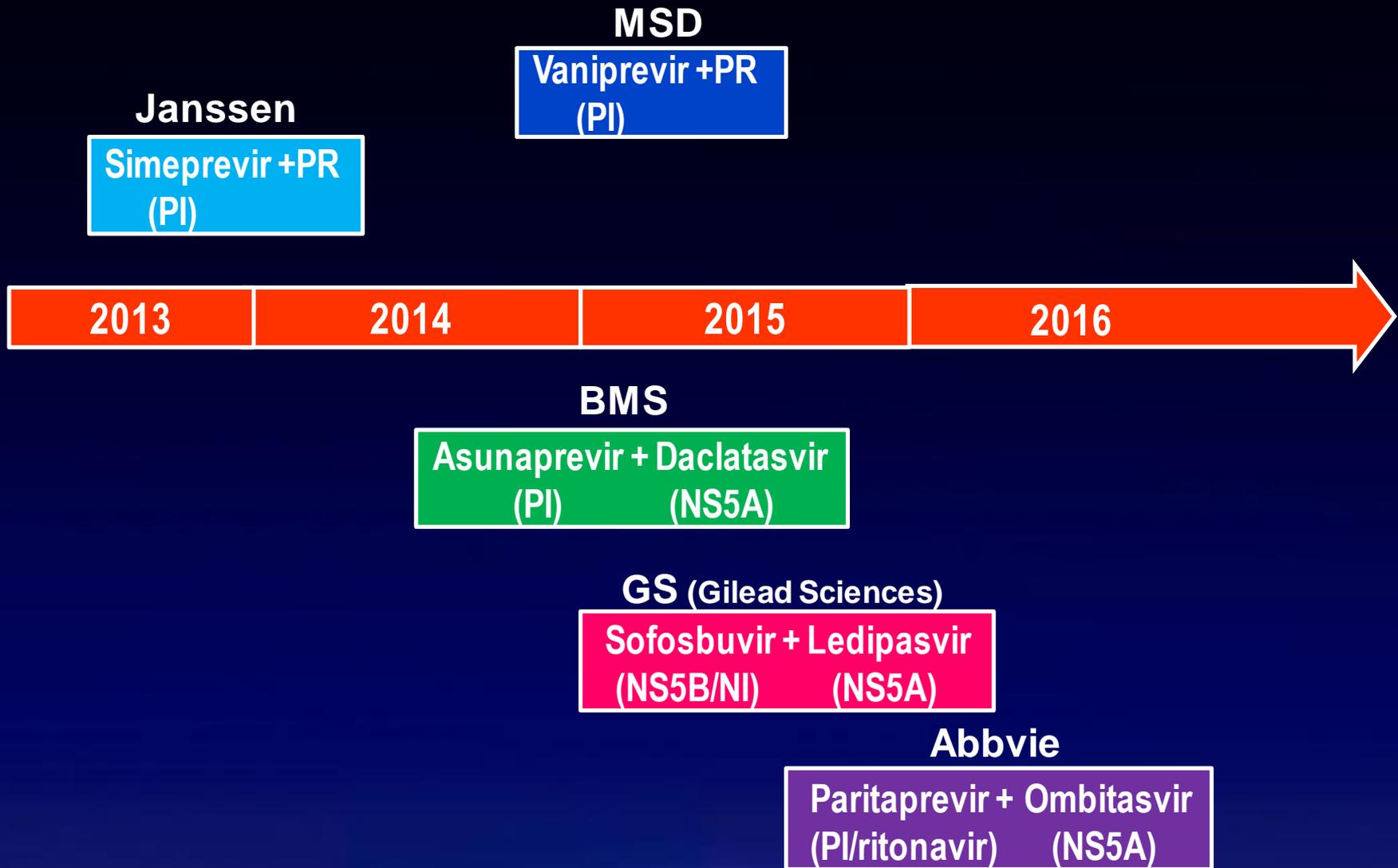
新たなHCV治療薬
DAA: Direct-acting Antiviral

新規抗ウイルス薬

- HCV特異的酵素阻害剤 -



Future HCV treatment strategies in Japan (G1)

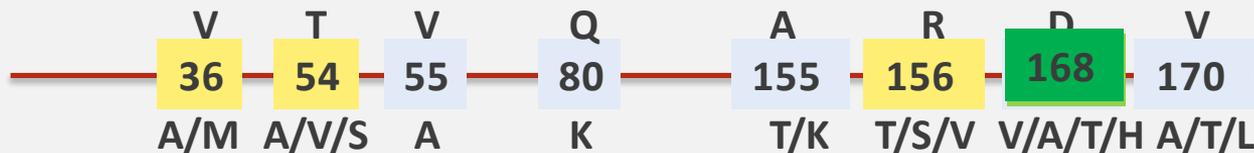


Asunaprevir/Daclatasvir併用療法

Clinical trial (Phase2/3)

DAAの耐性変異

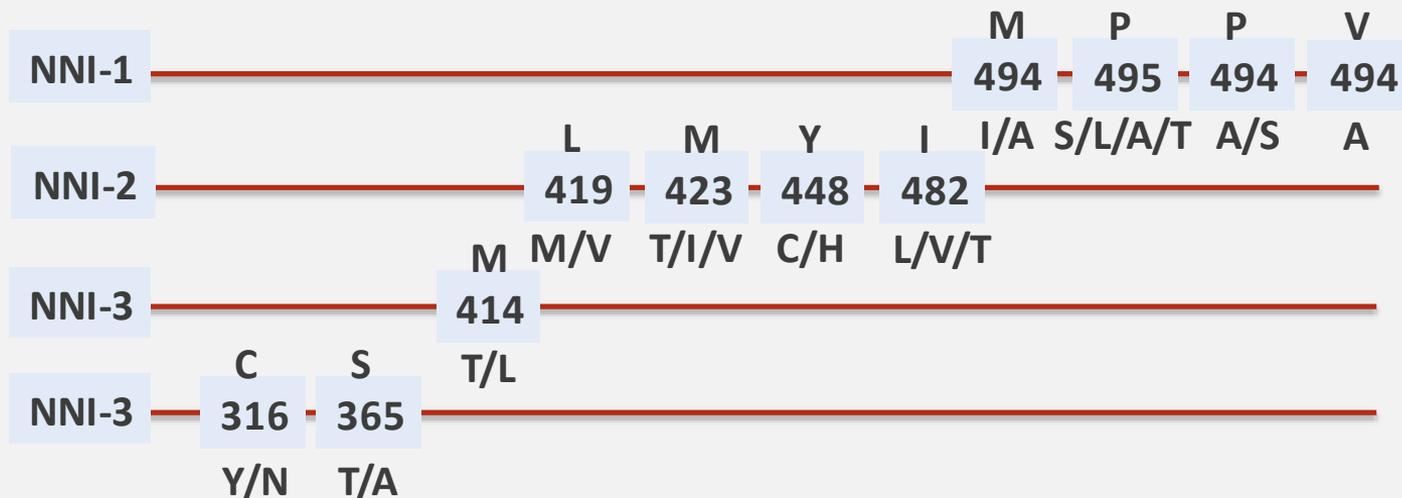
NS3/4Aプロテアーゼ
阻害剤



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(核酸型)



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(非核酸型)

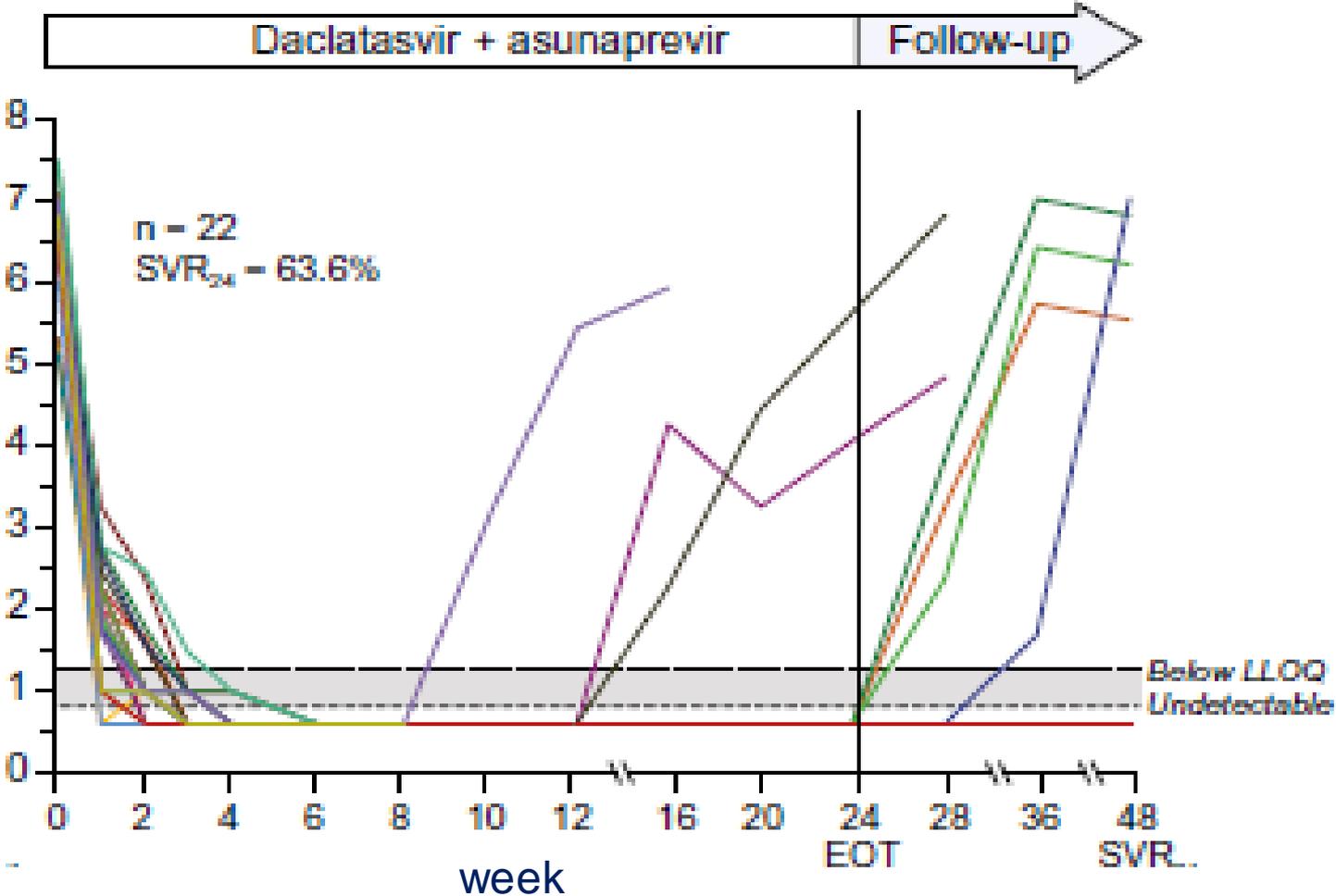


NS5A
阻害剤



Daclatasvir + Asunaprevir in Null response or IFN Ineligible/Intolerant (HCV Genotype 1b, 国内第2相試験)

IFN Ineligible/Intolerant(n=22)



(Suzuki F, et al. J Hepatol: 58(4):655-62:2013.)

DCV/ASV 国内第2相試験

- 治療前ウイルス遺伝子多型と治療後ウイルス変異 -

	抗ウイルス効果	治療群	治療前		治療後	
			NS5A領域	NS3領域	NS5A領域	NS3領域
1	再燃	不適格未治療			L31M、Y93H	D168V/D
2	再燃	不適格未治療			L31V/M、Y93H	D168V
3	再燃	不適格未治療	Y93H/Y		L31M、Y93H	D168A
4	再燃	不適格未治療	Y93H		L31V/M、Y93H	D168V/E
5	Breakthrough	不適格未治療	L31M/L、Y93H/Y		L31M、Y93H	D168A
6	Breakthrough	不適格未治療	Y93H/Y		L31M、Y93H	D168V
7	Breakthrough	不耐容	Y93H		L31M、Y93H	D168V
8	SVR	不適格未治療	Y93H/Y			
9	SVR	不適格未治療	Y93H/Y			
10	SVR	Null response	Y93H/Y			
11	SVR	Null response	Y93H/Y			
12	SVR	Null response	Y93H	SVR 50% (5/10)		

多くは1年以上存続
(Direct sequenc法)

Daclatasvir + Asunaprevir in Non-response or IFN Ineligible/Intolerant (HCV Genotype 1b, 国内第3相試験)

- Daclatasvir (BMS-790052); NS5A replication complex inhibitor, 60mg QD
- Asunaprevir (BMS-650032); NS3 protease inhibitor, 200mg BID

Non responder: Null n=48, Partial n=36, Undetermined n=3, Ineligible naïve n=100, Intolerant n=35

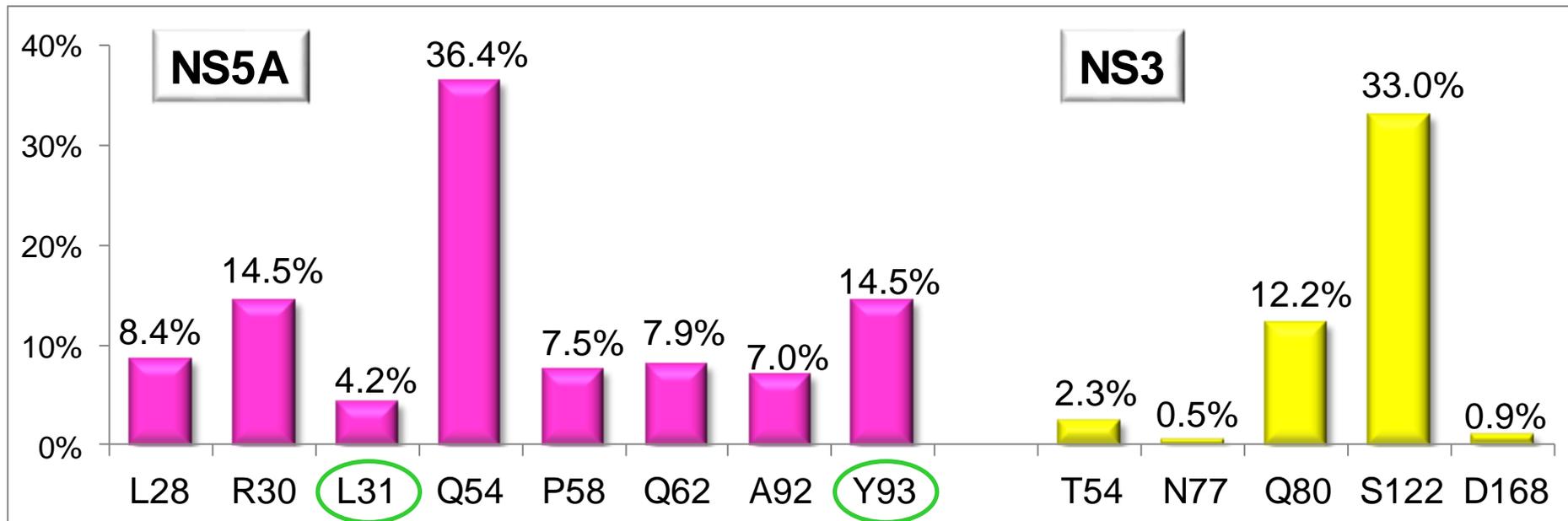


(Chayama K, et al. AASLD 2013. #221.)

Daclatasvir + Asunaprevir in Non-response or IFN Ineligible/Intolerant

— 治療前遺伝子多型の頻度と治療効果 —

(Direct Sequence法)



M,V K,L,Q F,M,V E,G,H,I
N,V,Y A,L,R,
S,T E,H,K,L,
N,R,V E,P,T,V F,H S S K,L C,G,N,T E

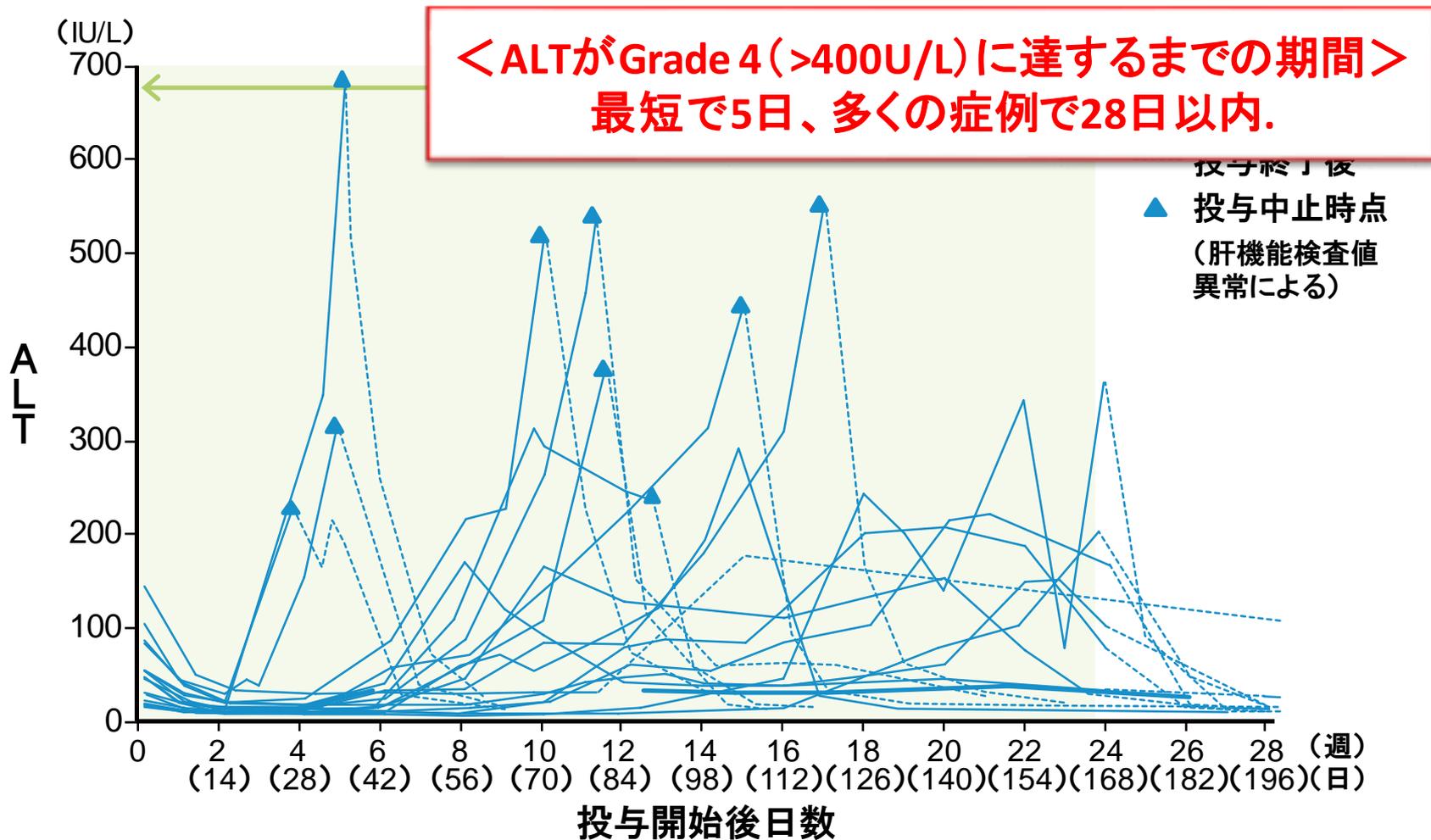
SVR	78	83	33	83	94	94	80	45	80	100	81	88	50
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%(1/2)

Daclatasvir + Asunaprevir in Non response or IFN Ineligible/Intolerant HCV Genotype 1b; Phase 3

n (%)	IFN-Ineligible/ Intolerant (n=135)	Non-responder (n=87)	Total (n=222)
Serious AEs	9 (6.7%)	4 (4.6)	13 (5.9)
Common AEs (>10%)			
Nasopharyngitis	40 (29.6%)	27 (31.0%)	67 (30.2%)
Increased ALT	24 (17.8%)	11 (12.6%)	35 (15.8%)
Increased AST	18 (13.3%)	10 (11.5%)	28 (12.6%)
Headache	18 (13.3%)	17 (19.5%)	35 (15.8%)
Diarrhea	12 (8.9%)	10 (11.5%)	22 (9.9%)
Pyrexia	12 (8.9%)	15 (17.2%)	27 (12.2%)
Grade 3-4 laboratory abnormalities (>3%)			
Elevated ALT	12 (8.9%)	4 (4.6%)	16 (7.2%)
Grade3: 5-10 xULN	4 (3.0%)	3 (3.4%)	7 (3.2%)
Grade4: > 10 xULN	8 (5.9%)	1 (1.1%)	9 (4.0%)
Elevated AST	10 (7.4%)	2 (2.3%)	12 (5.4%)
Decreased Hemoglobin	6 (4.4%)	1 (1.1%)	7 (3.2%)

DCV/ASV投与例におけるALT推移

- IFN Ineligible/Intolerant -



* 投与開始後、ALTが150 IU/L以上に増加した患者

本日の話題

C型肝炎治療の^{いま}現在

SMV/PegIFN/Ribavirin 3剤併用療法

第1世代 IFN-free DAAs: DCV/ASV 併用療法

C型肝炎治療の近未来

第2世代 IFN-free DAAs: SOF/LDV併用療法

肝臓学会ガイドライン(第3版)

IFNフリー治療を踏まえて学会ガイドラインはどう変わったか？

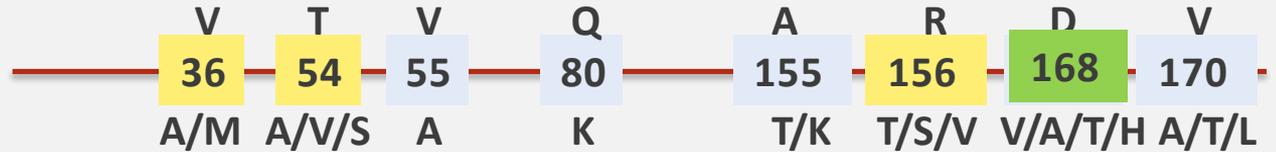
NS5Bポリメラーゼ阻害薬

Sofosbuvir(GS-7977)

- Administered orally once daily
- Broad activity against genotypes 1-6
- High genetic barrier to resistance
- Favorable clinical pharmacology, with no food effects or significant drug interactions with immunosuppressive agents

DAAの耐性変異

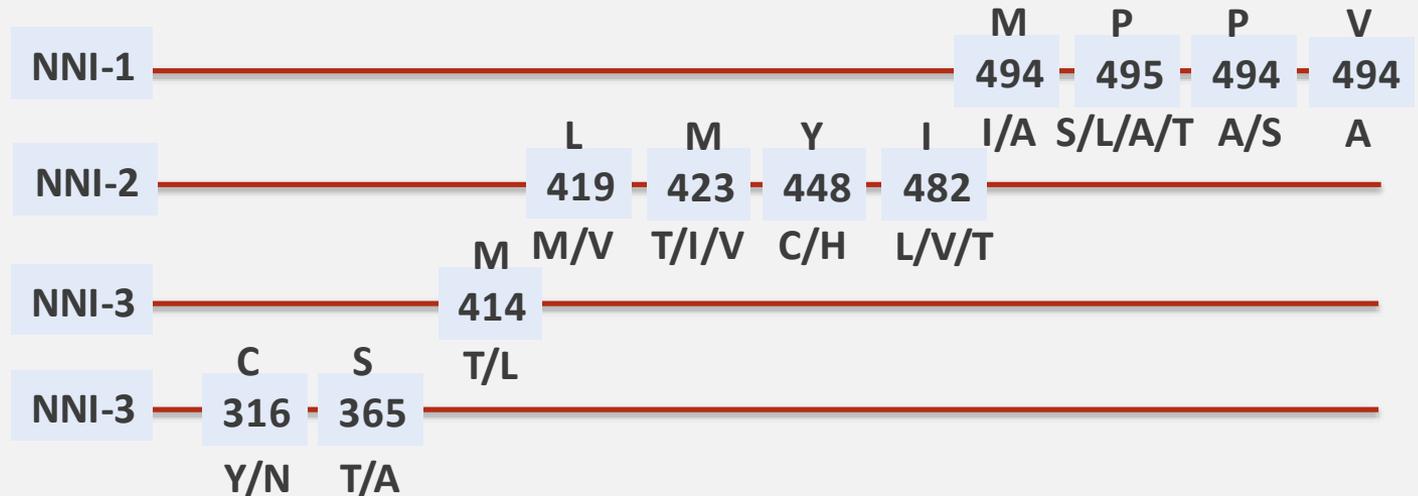
NS3/4Aプロテアーゼ
阻害剤



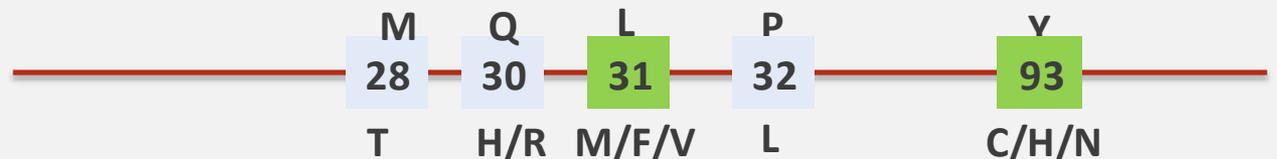
NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(核酸型)



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(非核酸型)



NS5A
阻害剤



Genotype 2 - Sofosbuvir/RBV, phase (JAPAN, GS-US-334-0118)

GT2, n=153 : 初回治療(59%) 再治療(41%), 肝硬変(11%)

GT2, n=153

Sofosbuvir/RBV

0

Study Weeks

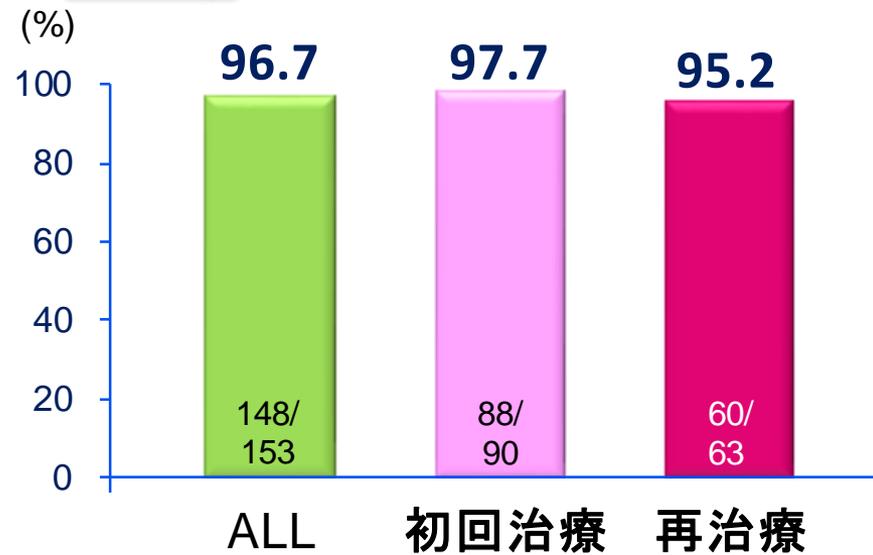
12

4週HCV陰性化: 100% (153/153)
12週HCV陰性化: 100% (153/153)
再燃率: 3.3% (5/153)

有害事象

- ✓ 有害事象による中止なし(0%)
- ✓ 主な副作用(鼻咽頭炎, 貧血, 頭痛, 倦怠感, 掻痒)

SVR12



“N Engl J Med” online publish, EASL 2014

Gilead Sciences; Ledipasvir / Sofosbuvir ± RBV, Phase III studies

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Paul Kwo, M.D., Mario Chojkier, M.D., Norman Gitlin, M.D., Massimo Puoti, M.D., Manuel Romero-Gomez, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Zarski, M.D., Ph.D., Kosh Agarwal, M.D., Peter Buggisch, M.D., Graham R. Foster, Ph.D., Norbert Bräu, M.D., M.B.A., Maria Buti, M.D., Ph.D., Ira M. Jacobson, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Xiao Ding, Ph.D., Hongmei Mo, M.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., M.H.S., Alessandra Mangia, M.D., and Patrick Marcellin, M.D., Ph.D., for the ION-1 Investigators*

ION-1 : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402454>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eugene Schiff, M.D., Ronald Nahass, M.D., Reem Ghalib, M.D., Norman Gitlin, M.D., Robert Herring, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Ziad H. Younes, M.D., Paul J. Pockros, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Sanjeev Arora, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Yanni Zhu, Ph.D., Hadas Dvory-Sobol, Ph.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Mark Sulkowski, M.D., and Paul Kwo, M.D., for the ION-2 Investigators*

ION-2 : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1316366>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Eugene Schiff, M.D., Reem Ghalib, M.D., Michael Ryan, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Mario Chojkier, M.D., Robert Herring, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Paul J. Pockros, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Di An, Ph.D., Evguenia Svarovskaia, Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., David Pound, M.D., and Michael W. Fried, M.D., for the ION-3 Investigators*

ION-3 : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402355>

Genotype 1 – Ledipasvir / Sofosbuvir ± RBV, phase 3 (ION-1, 2, 3)

ION-1 : 初回治療, 16%LC (12週 vs 24週, ±RBV)

SVR12



ION-2 : 再治療, 20%LC (12週 vs 24週, ±RBV)



ION-3 : 初回治療, LC含まない (8週 vs 12週, ±RBV)



8w

12w

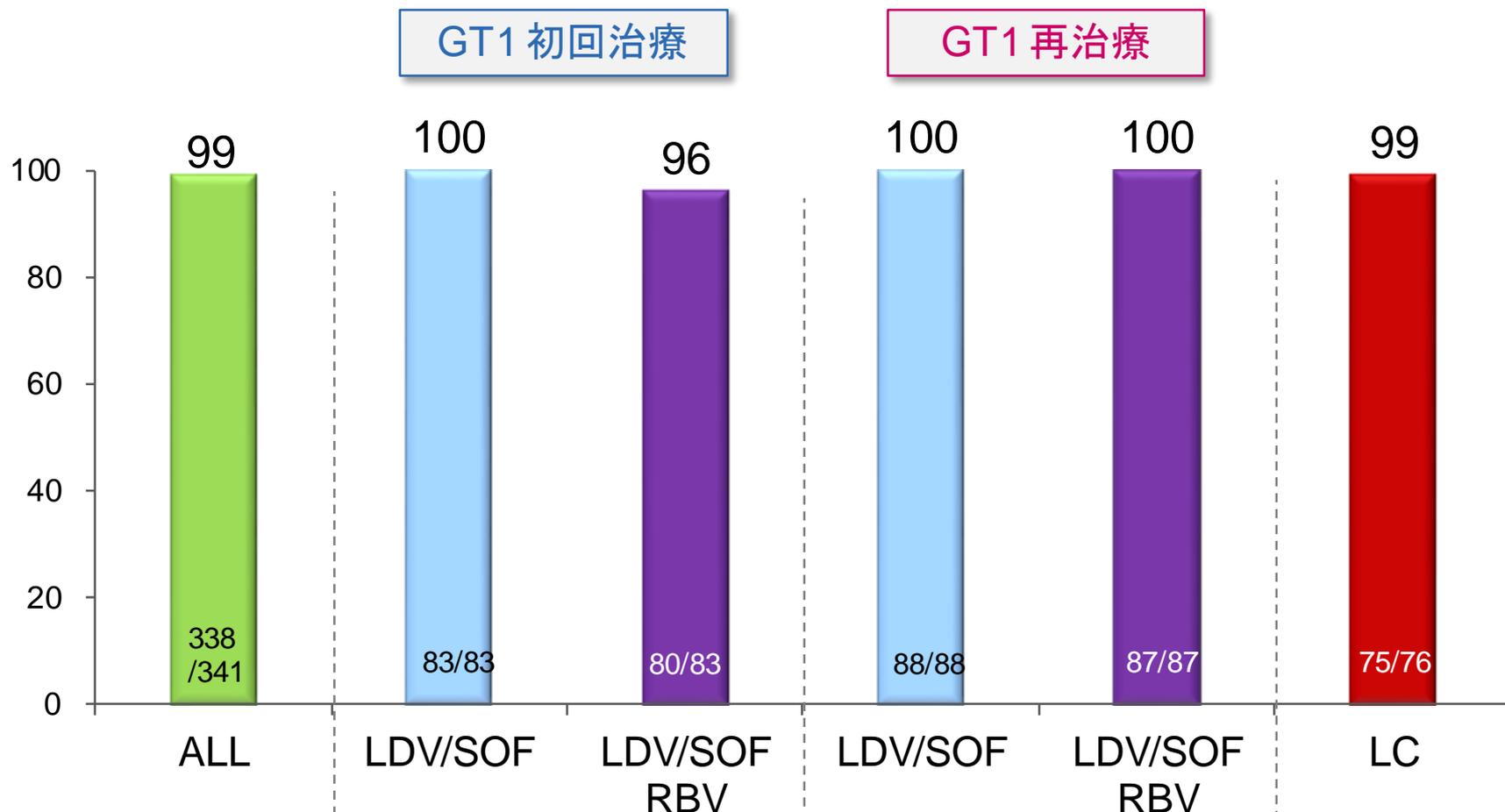
24w

 Randomized

† once-daily fix-dose combination (SOF 400mg/ LDV 90mg, QD)

Genotype 1 – Ledipasvir / Sofosbuvir ± RBV, phase 3 (JAPAN, GS-US-337-0113)

22.3%(76/341): 肝硬変含む



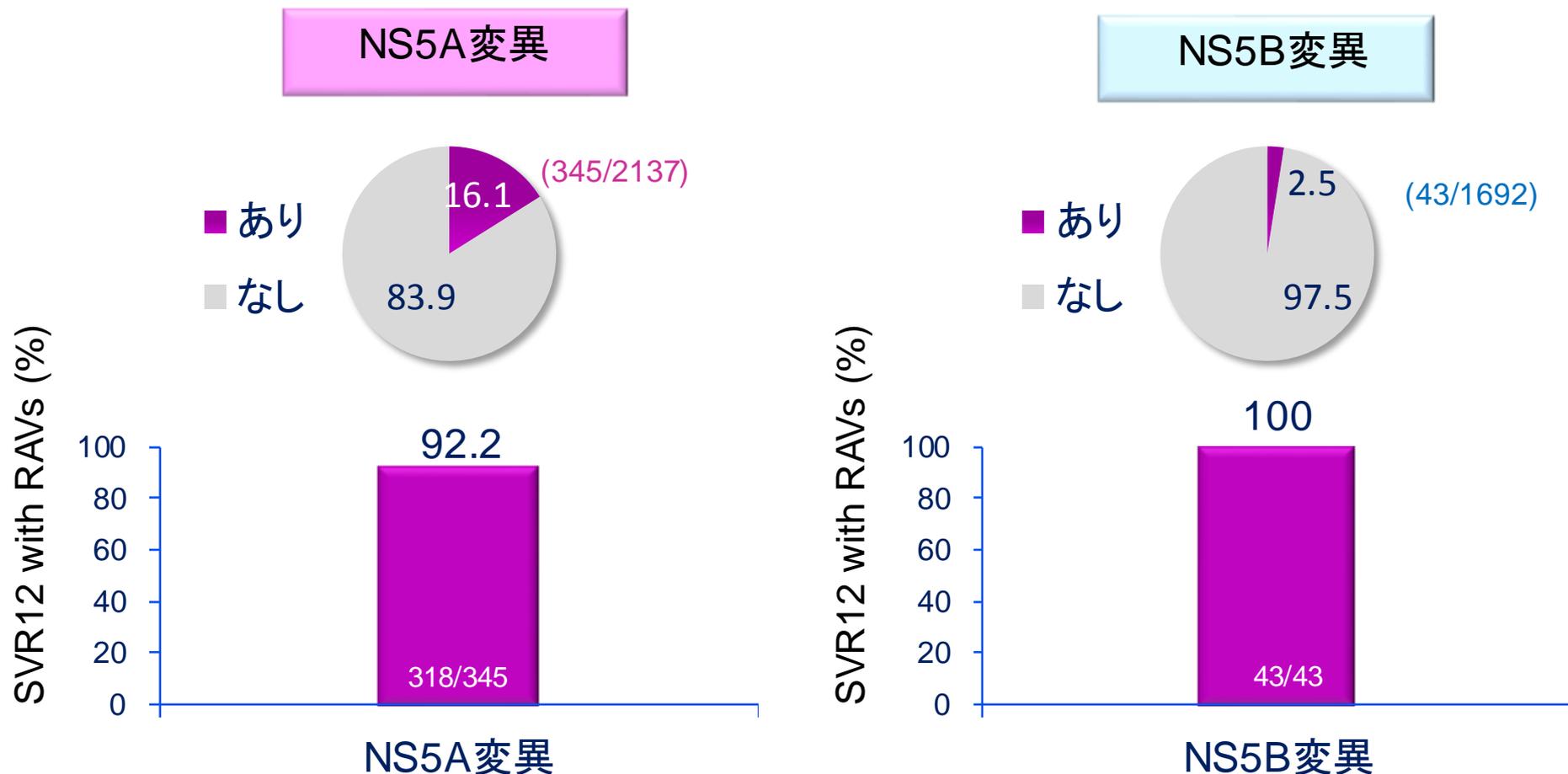
Non-SVR 3例; ①治療後再燃 ②皮疹rash(1週中止) ③死亡

(Gilead Press Release; June 15, 2014)

(Mizokami M et al. AASLD 2014, poster1929)

Ledipasvir/Sofosbuvir: 治療前耐性変異と著効率

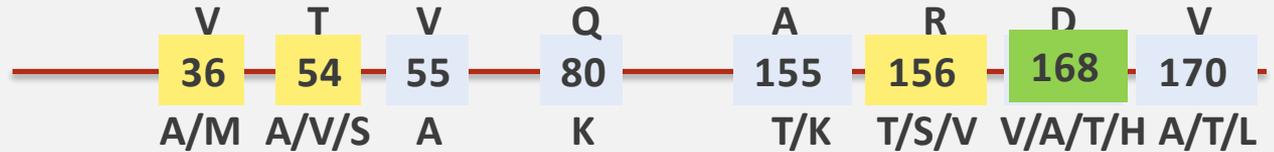
- ION-1/2/3, LONESTAR, ELECTRON phase 2/3 studies pooled analysis -



✓ non-SVR 51例(2.4%) → 22/51(43.1%): 治療前NS5A耐性変異あり
n=2144 → 17/51(33.3%): Failure後、新たにNS5A耐性変異獲得

DAAの耐性変異

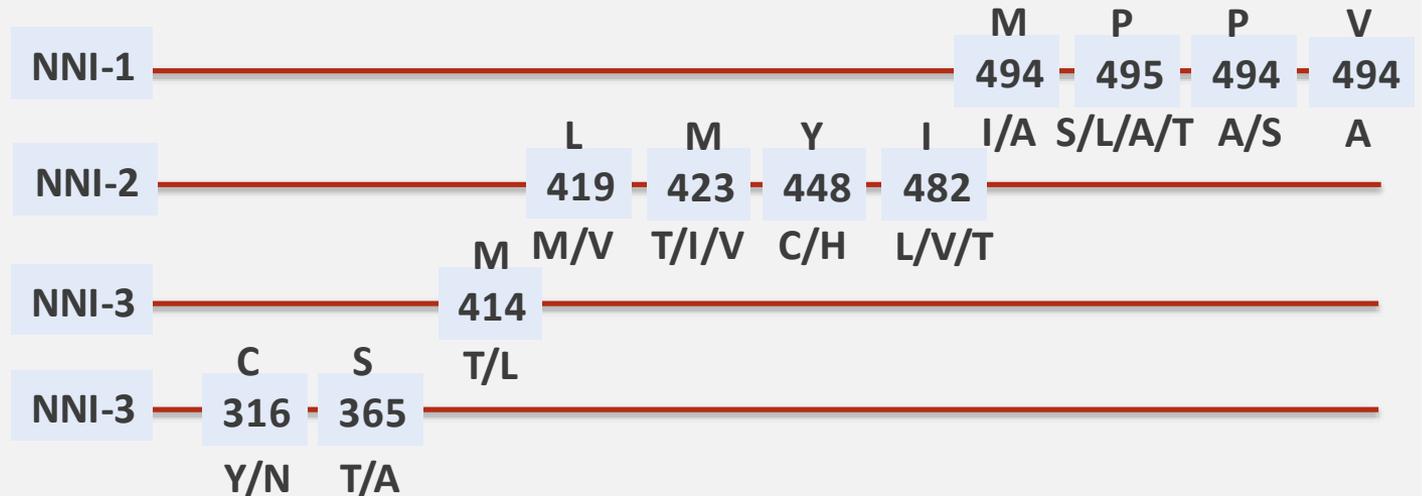
NS3/4Aプロテアーゼ
阻害剤



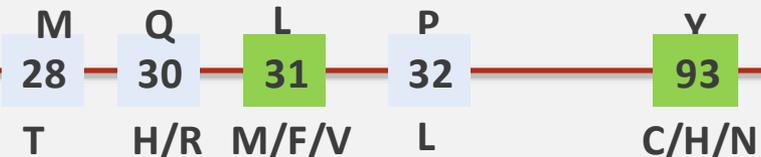
NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(核酸型)



NS5Bポリメラーゼ
阻害剤
(非核酸型)

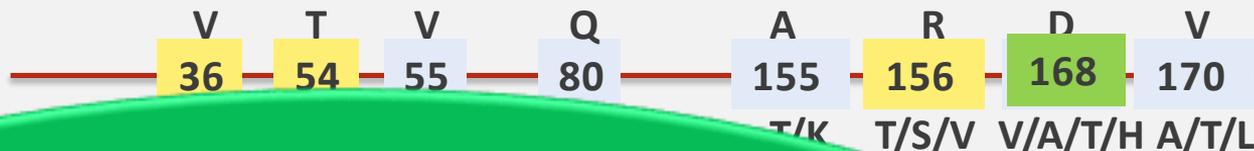


NS5A
阻害剤



DAAの耐性変異

NS3/4Aプロテアーゼ
阻害剤



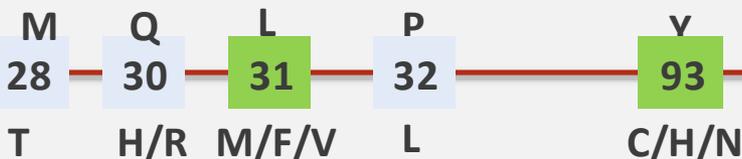
- ・ SOF/LDV治療においても、治療前NS5A変異があれば、治療効果は減弱する可能性がある。
- ・ 特に、DAAs投与によって生じた複数のNS5A変異では、治療効果が減弱する可能性が高い。

阻害剤
(非核酸型)



NS5A
阻害剤

Ledipasvir



SMV or VAN/Peg-IFN/RBV vs DCV/ASV vs SOF/LDV

	2 nd generation Triple therapy: SMV or VAN/Peg-IFN/RBV	1 st generation IFN free: ASV/DCV	2 nd generation IFN free: SOF/LDV
有効性: 著効率 (G1, High)	naïve, relapse; 90% NR; SMV 40%, VAN 60%	85%	90-100%
安全性	1. IFNの多彩な副作用 2. 貧血、皮疹(RBV) 3. 一過性Bil上昇(SMV)	肝障害 (ALT上昇)	No safety concern.
投与方法	注射 (IFN) + 内服	内服	内服
治療期間	24週間	24週間	12週間
遺伝子バリア	高	低 (多剤耐性)	高
発癌抑制効果	有 (著効例、再燃例)	?	?

本日の話題

C型肝炎治療の^{いま}現在

SMV/PegIFN/Ribavirin 3剤併用療法

第1世代 IFN-free DAAs: DCV/ASV 併用療法

C型肝炎治療の近未来

第2世代 IFN-free DAAs: SOF/LDV 併用療法

肝臓学会ガイドライン(第3版)

IFNフリー治療を踏まえて学会ガイドラインはどう変わったか？

肝臓学会「C型肝炎治療ガイドライン」

— 治療対象 —

治療対象: ALT (> 30 IU/L) あるいは血小板数 ($< 15 \times 10^4/\mu\text{l}$)

抗ウイルス療法の早期必要性:

○ 高発癌リスク群(高齢者、線維化進展例)

治療への認容性が許せば、**可及的速やかに抗ウイルス療法を導入(※)**。

○ 低発癌リスク群(非高齢者、非線維化進展例)

速やかな抗ウイルス療法の導入は必ずしも必要ではなく、**次世代DAAsへの待機が可能な症例**もあることから、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。

高齢者の定義: 65才超

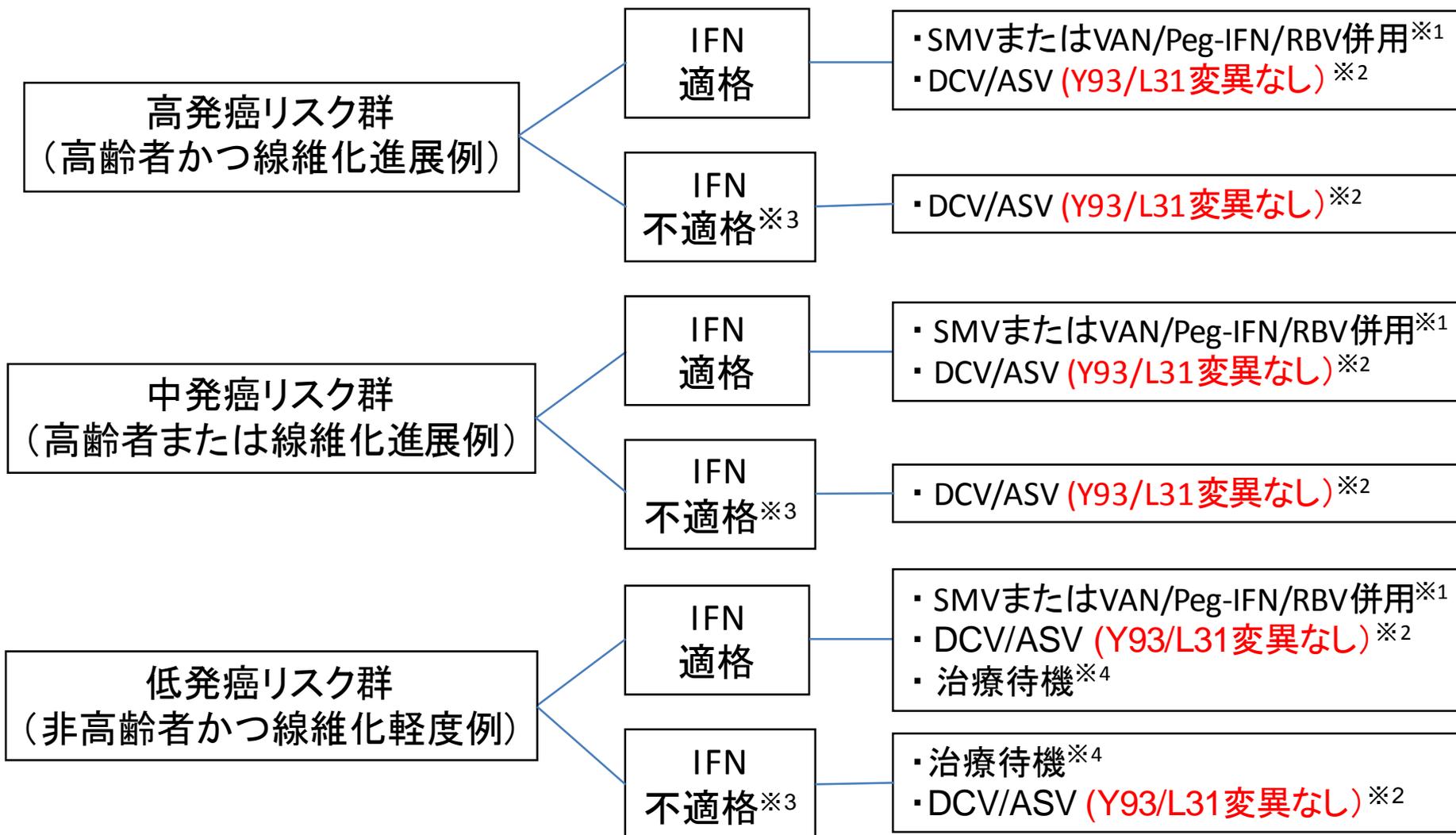
線維化進展の定義: F2以上

肝臓学会「C型肝炎治療ガイドライン」

— 薬剤選択 —

1. IFN適格例ではIFN-based therapy、IFN不適格例では、IFNフリーのDAAs combinationを原則とする。
2. 現在、シメプレビルまたはバニプレビル+Peg-IFN+RBV 3剤併用療法がIFN-based therapyの第一選択である。
3. DAAs combinationとしてはDCV/ASV併用療法が現在唯一の選択肢である。
4. DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、**変異があれば原則としてDCV/ASVは選択肢としない。**

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（第3.3版）



※1 前治療 (Peg-IFN(IFN)/RBV) で null response が判明している場合は、原則として選択肢としない。治療法の選択においては、IFN-based therapy には発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。

※2 DCV/ASV 治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。前治療が SMV または VAN/Peg-IFN/RBV の場合、さらに D168 変異を測定し、D168 変異がないことを確認する。ウイルス変異測定ができない場合、原則として治療待機とする。

※3 前治療 (IFN(+RBV)) の副作用中止例を含む。

※4 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN) 少量投与を行う。

最後に…

治療対象となるC型肝炎症例では、肝発癌リスクに応じた早期の治療導入が必要であり、認容性が許せば、IFN-based therapy、困難であれば、薬剤耐性を極力もたらさないIFN-free therapyを行うことが重要である。