

C型慢性肝炎に対するバニプレビルの 有効性・安全性等について

国立病院機構(NHO)長崎医療センター
八橋 弘

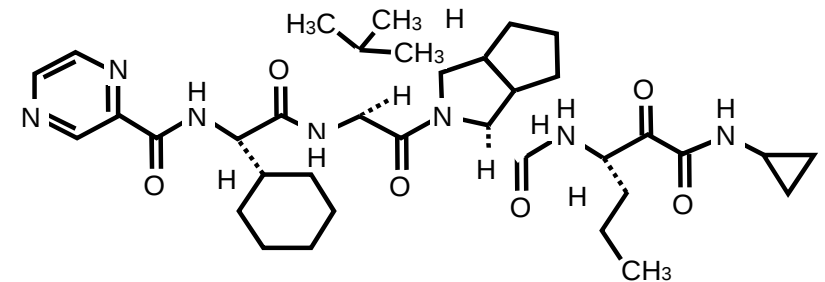
プロテアーゼ阻害剤の構造式による分類

第一世代のプロテアーゼ阻害剤

Linear 型(直鎖型)

テラプレビル

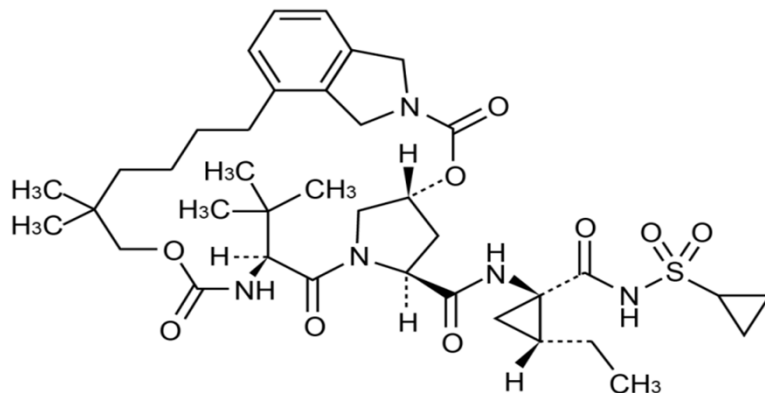
テラプレビルの構造式



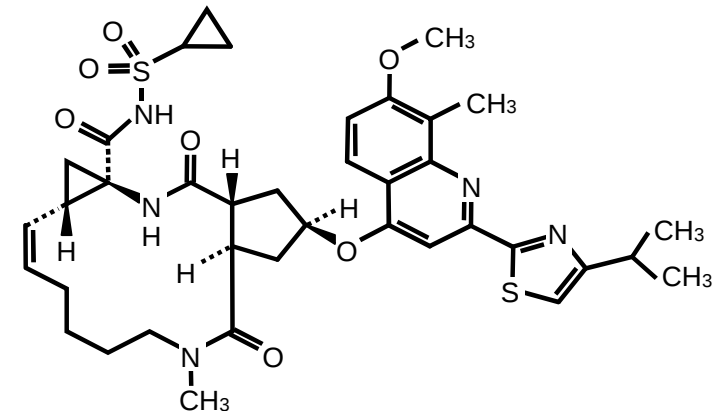
第二世代のプロテアーゼ阻害剤

Macrocyclic 型(大環状型)

バニプレビルの構造式



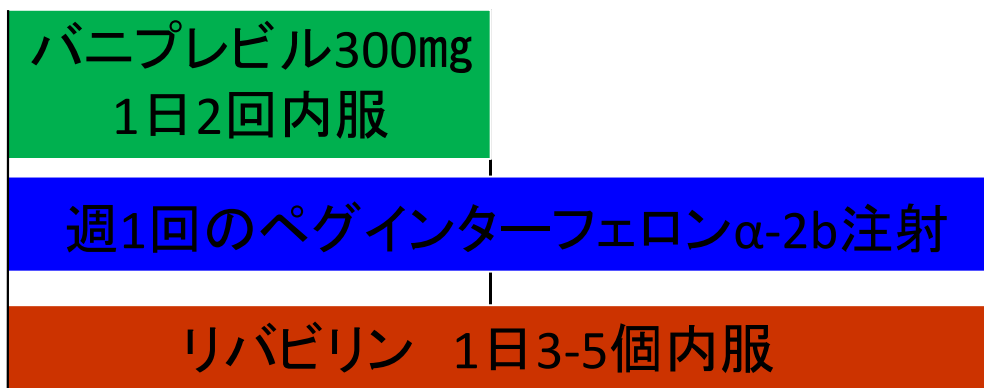
シメプレビルの構造式



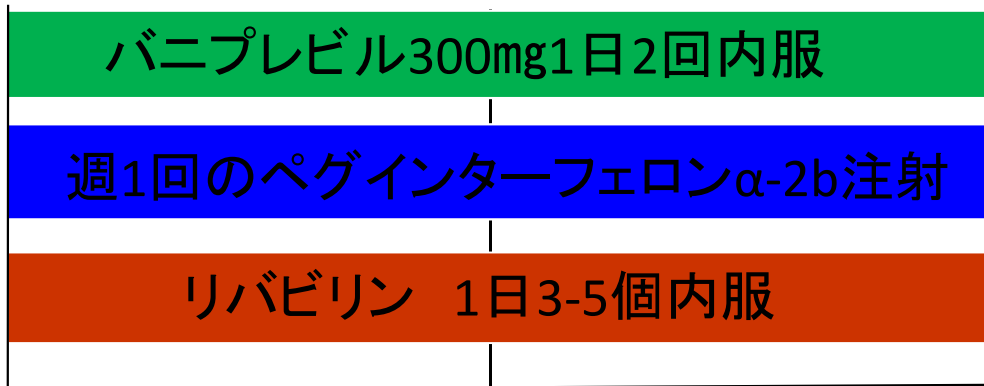
バニプレビル国内第Ⅲ相試験

治療法

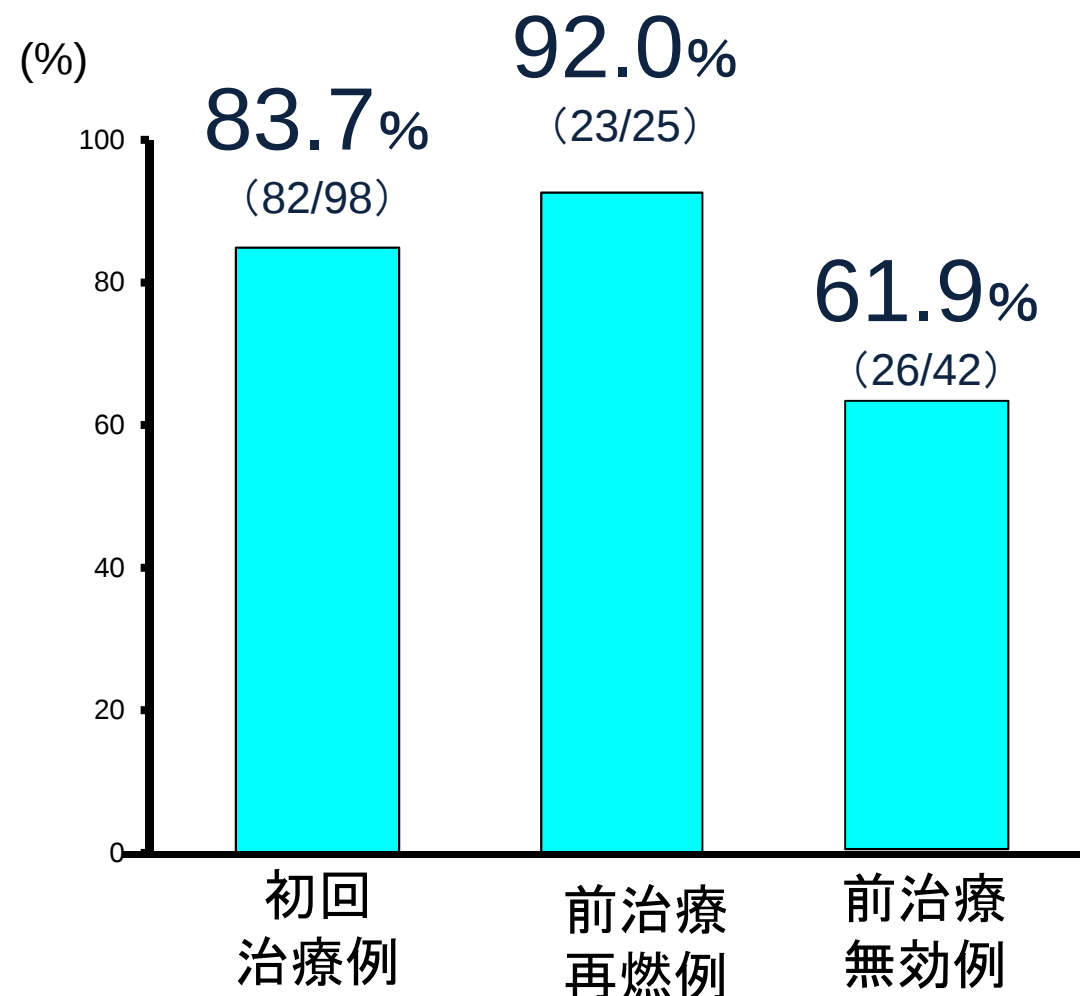
初回治療、再燃例



前治療無効例

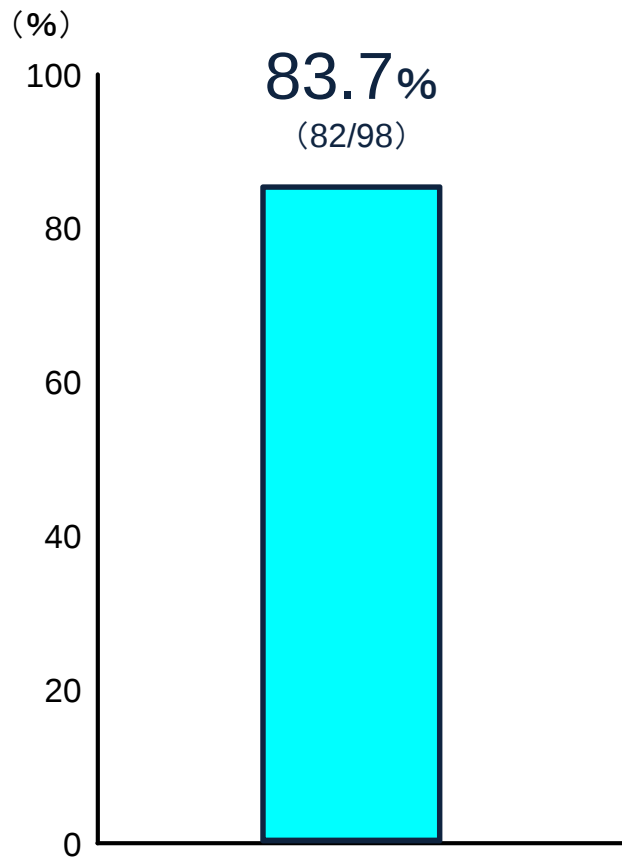


著効率 (SVR24率)

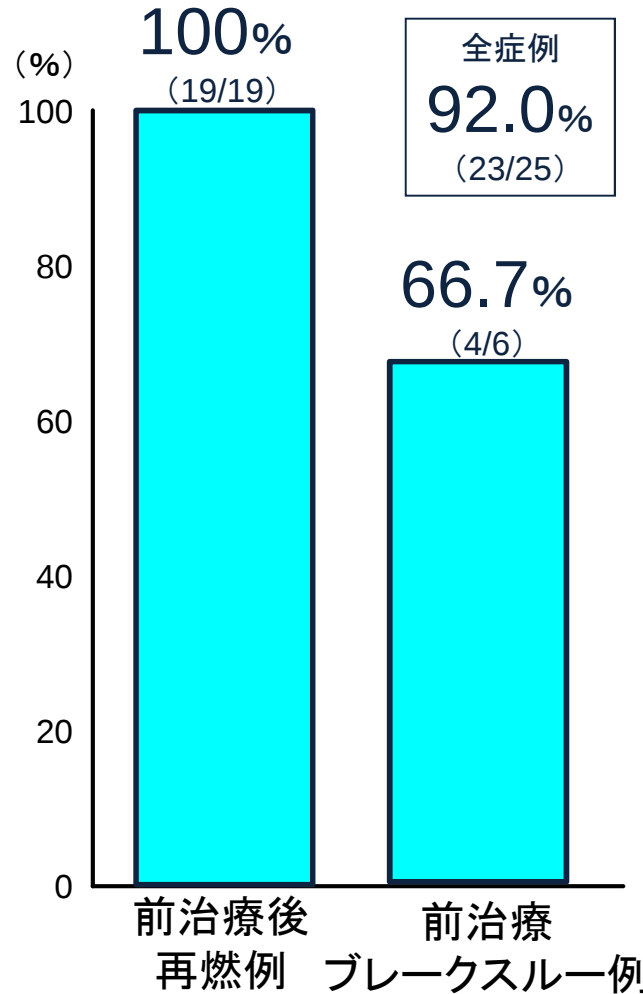


バニプレビル国内第Ⅲ相試験 著効率 (SVR24率)

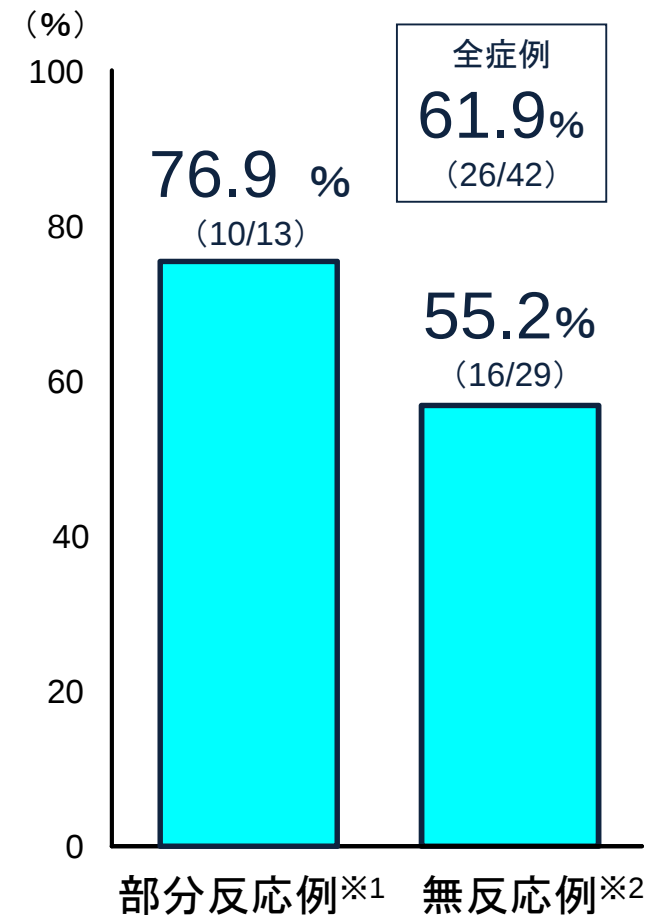
初回治療例



前治療再燃例



前治療無効例



※1 前治療でHCV RNAが一度も陰性化せず、治療期12週までにHCV RNA量の減少が2 Log IU/mL以上の症例

※2 前治療でHCV RNAが一度も陰性化せず、治療期12週までにHCV RNA量の減少が2 Log IU/mL未満の症例

バニプレビル国内第Ⅲ相試験

初回治療例対象試験

安全性の要約

	バニプレビル3剤併用群 (n=98)	2剤併用群 (n=98)
副作用の発現あり	98 (100)	98 (100)
重篤な副作用の発現あり	4 (4.1)	4 (4.1)
死亡例	0 (0)	0 (0)
副作用による治療中止	7 (7.1)	10 (10.2)
重篤な副作用による中止	3 (3.1)	2 (2.0)

発現例数 (%)

バニプレビル国内第Ⅲ相試験 初回治療例対象試験

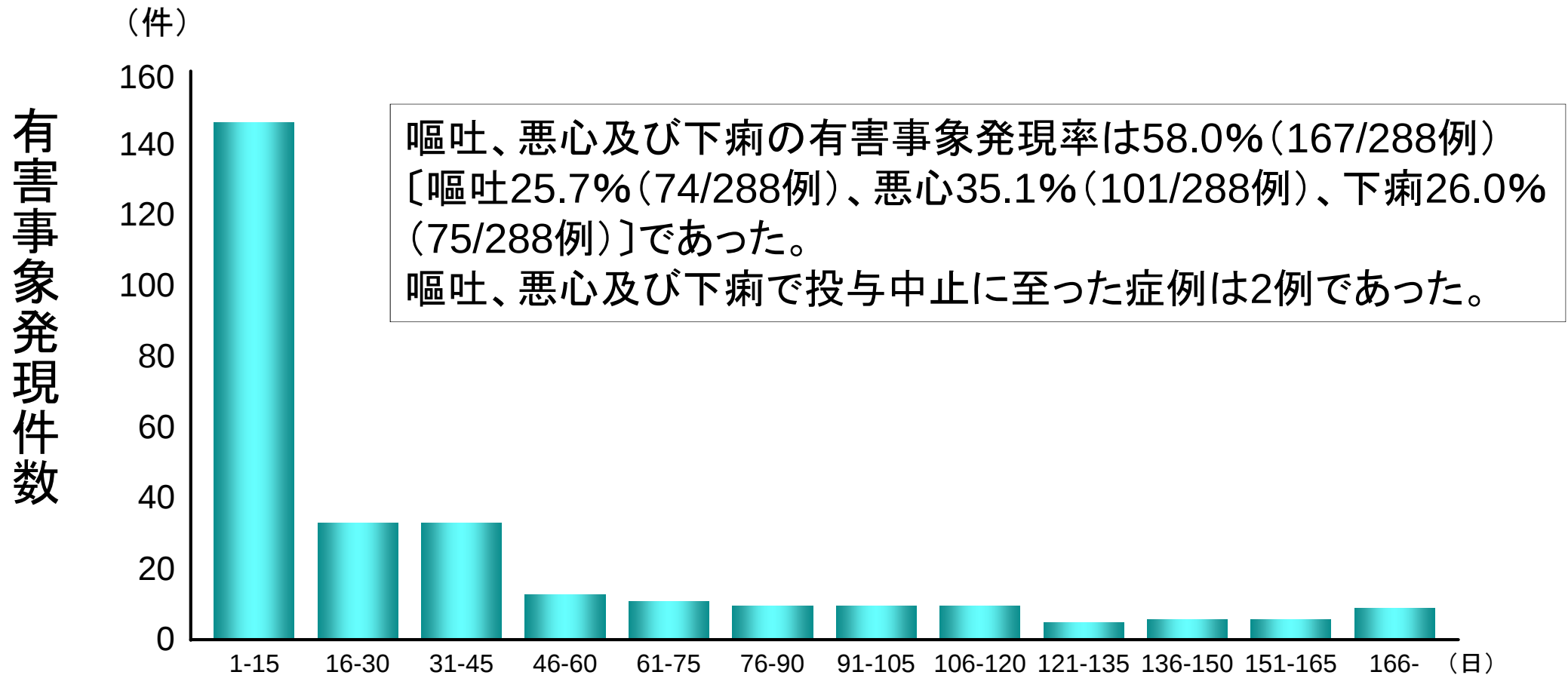
いずれかの群で発現率30%以上の副作用

	バニプレビル 3剤併用群 (n=98)	2剤併用群 (n=98)
悪心	33 (33.7)	25 (25.5)
倦怠感	31 (31.6)	37 (37.8)
発熱	79 (80.6)	80 (81.6)
ヘモグロビン減少	35 (35.7)	41 (41.8)
好中球数減少	50 (51.0)	43 (43.9)
血小板数減少	28 (28.6)	36 (36.7)
白血球数減少	45 (45.9)	45 (45.9)
食欲減退	32 (32.7)	34 (34.7)
頭痛	49 (50.0)	44 (44.9)
脱毛症	31 (31.6)	33 (33.7)
そう痒症	29 (29.6)	33 (33.7)
発疹	40 (40.8)	41 (41.8)

発現例数 (%)

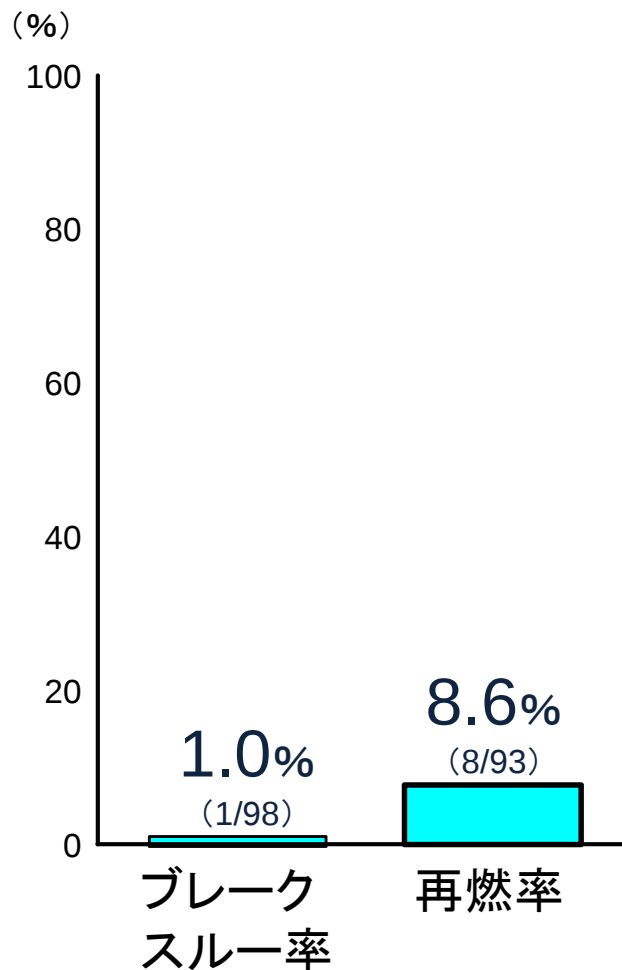
バニプレビル国内第Ⅲ相試験

バニプレビル投与群における嘔吐、悪心及び下痢の有害事象発現時期

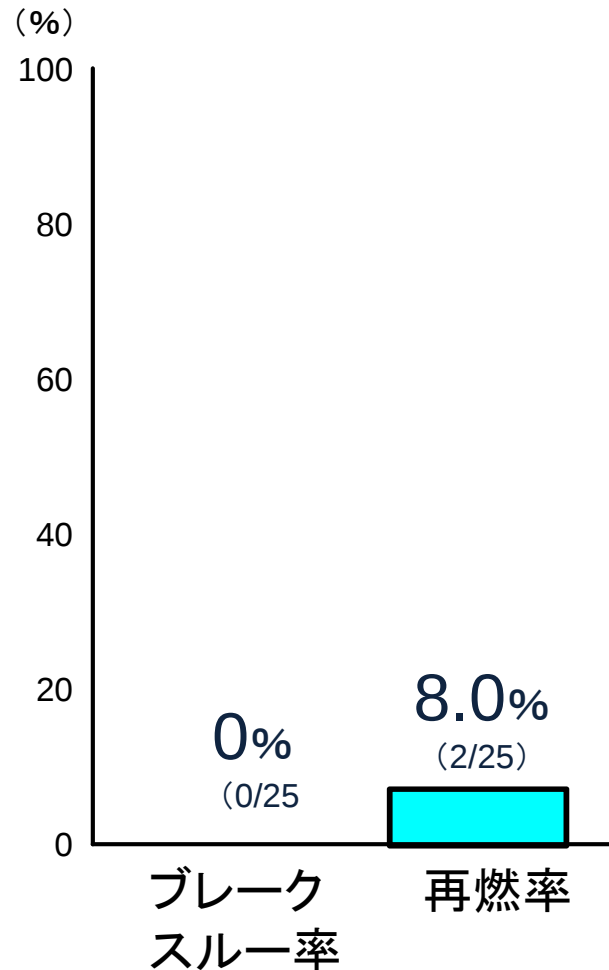


バニプレビル国内第Ⅲ相試験 ブレイクスルー率、再燃率

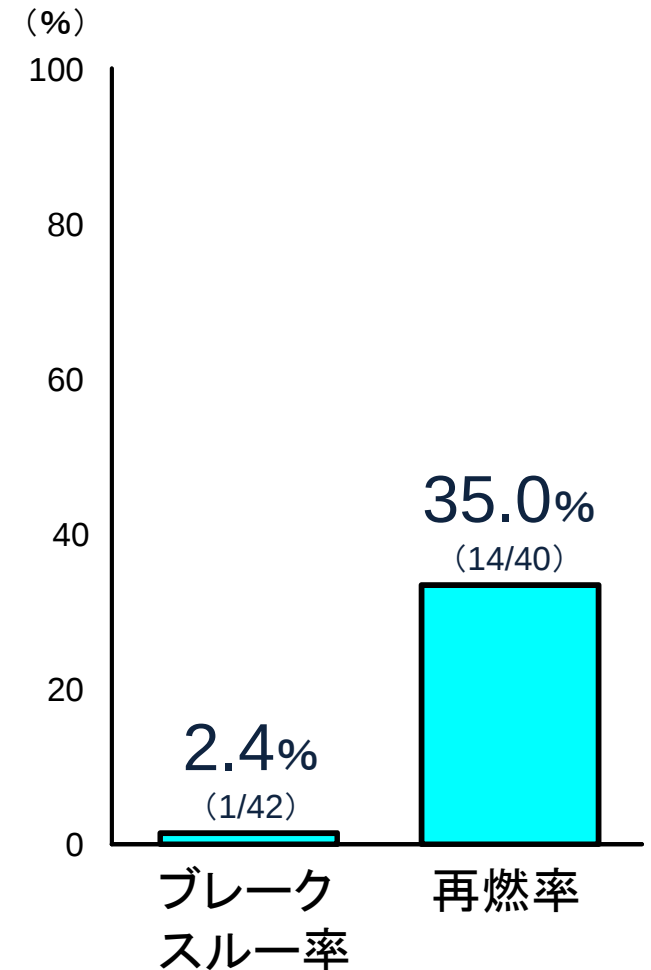
初回治療例



前治療再燃例



前治療無効例



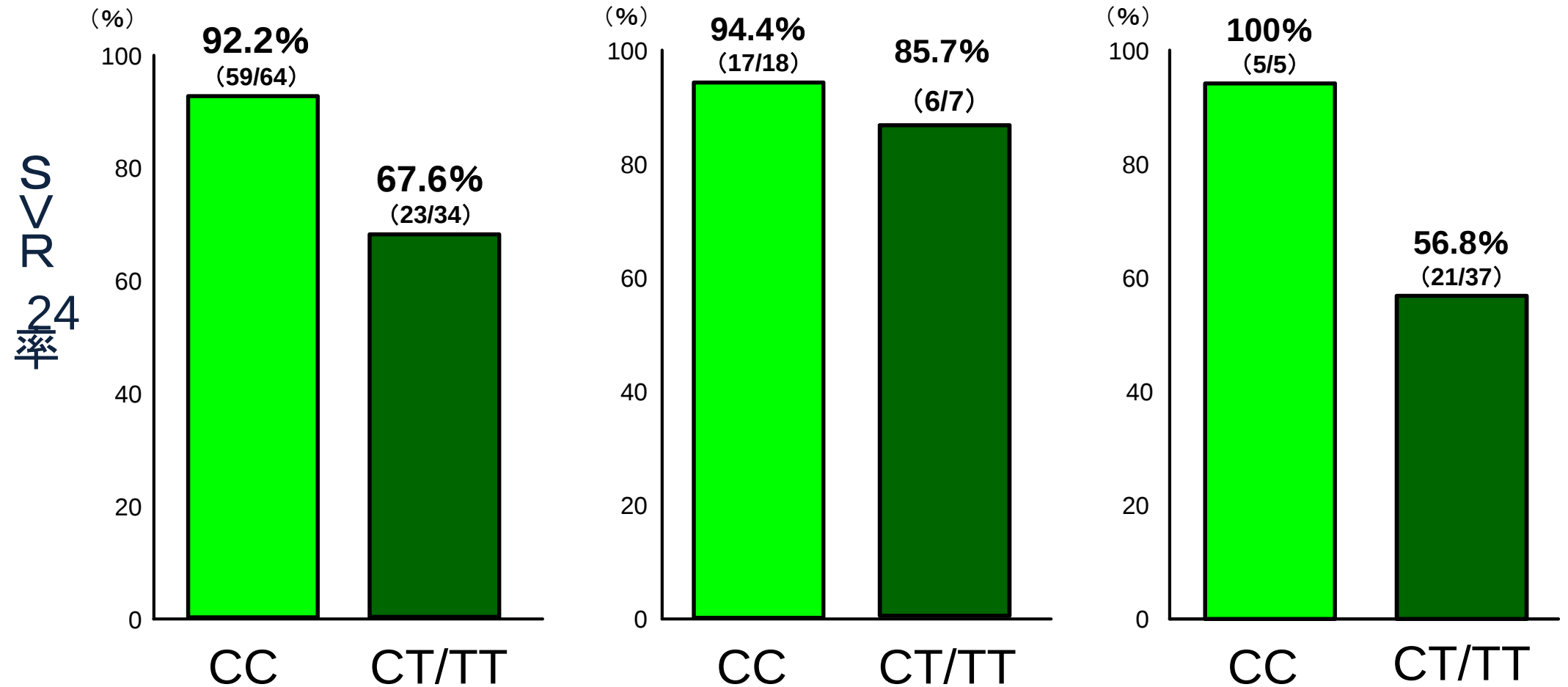
バニプレビル国内第Ⅲ相試験

IL28B(rs12979860)別

初回治療例

前治療再燃例

前治療無効例



バニプレビル国内第Ⅲ相試験のまとめ

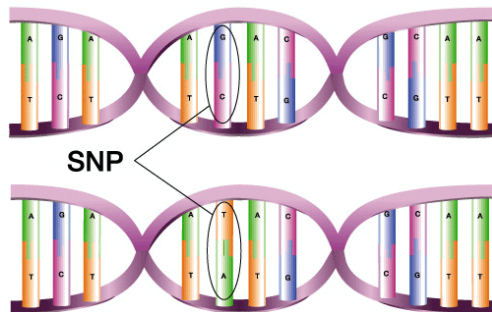
- ▶ 第2世代プロテアーゼ阻害剤で、
前治療無効例には24週間の併用投与が可能
- ▶ 治療効果(SVR24)は
初回例:83.7%
前治療再燃例:92.0% (Relapse例:100%、BT例:66.7%)
前治療無効例:61.9% (Partial例:76.9%、Null例:55.2%)
- ▶ 投与中のブレイクスルー率:0~2.4%、
投与終了時の陰性化率(EOTR率):95.2~100%
再燃率:8.0~35.0%と優れた抗ウイルス効果
- ▶ 安全面はPEG/RBV併用とほぼ同等。

インターフェロン(IFN)感受性と治療効果 著効率



採血

IL28B遺伝子



75%

IFNが
効く
遺伝子型

71%

25%

IFNが
効きにくい
遺伝子型

22%

ペグインターフェロン
/リバビリン

バニプレビル3剤

初回
治療例

前治療
再燃例

前治療
無効例

92%

94%

100%

68%

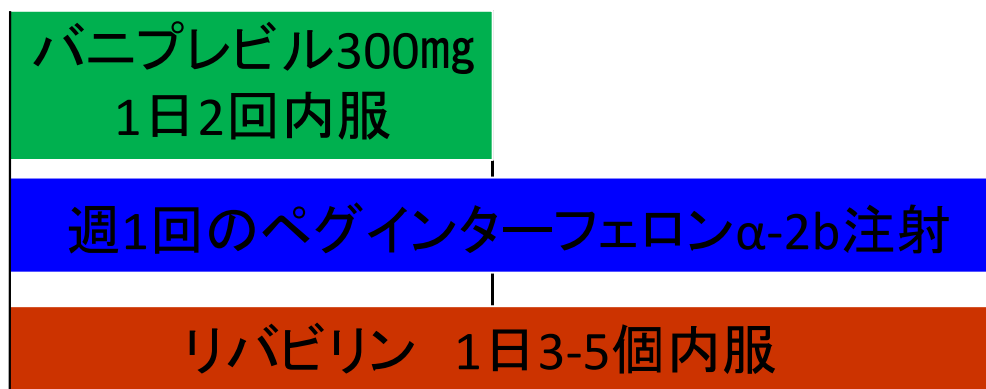
86%

57%

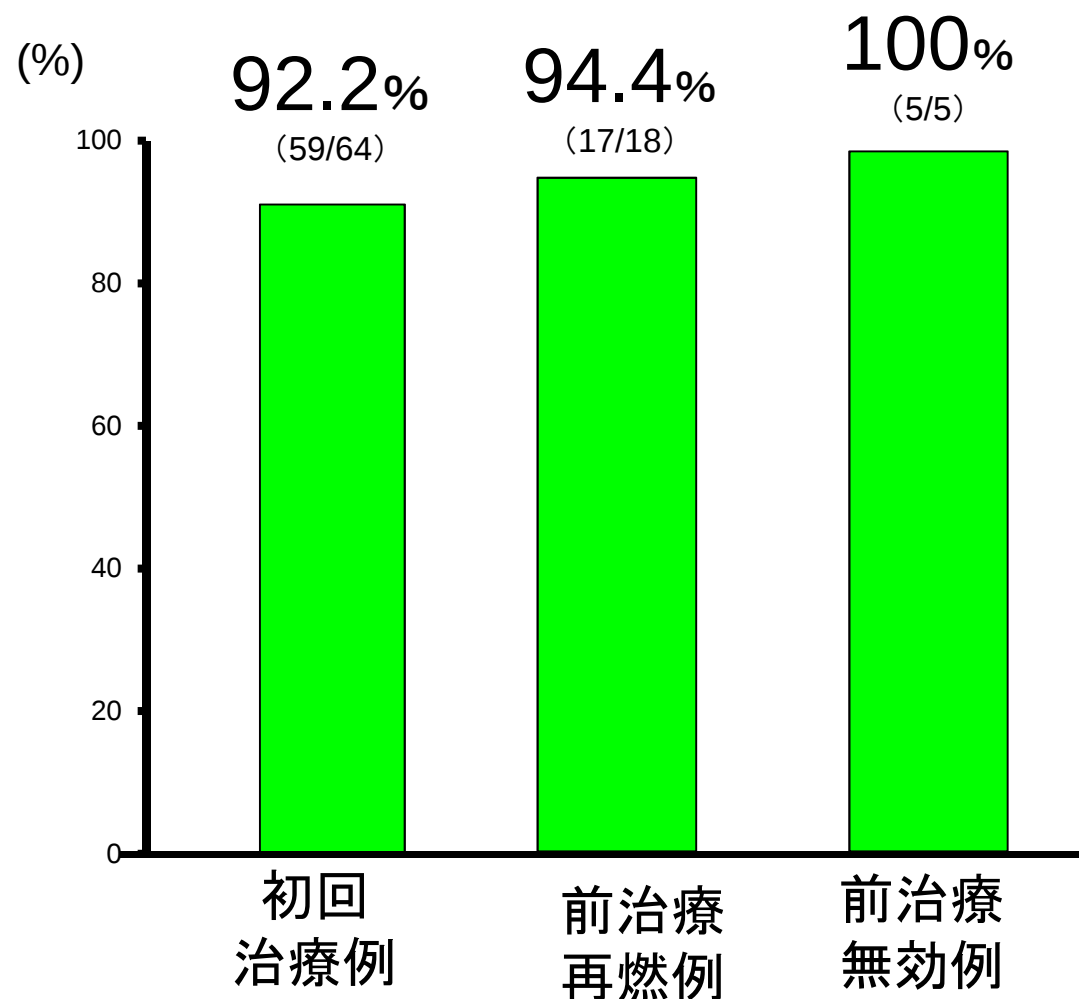
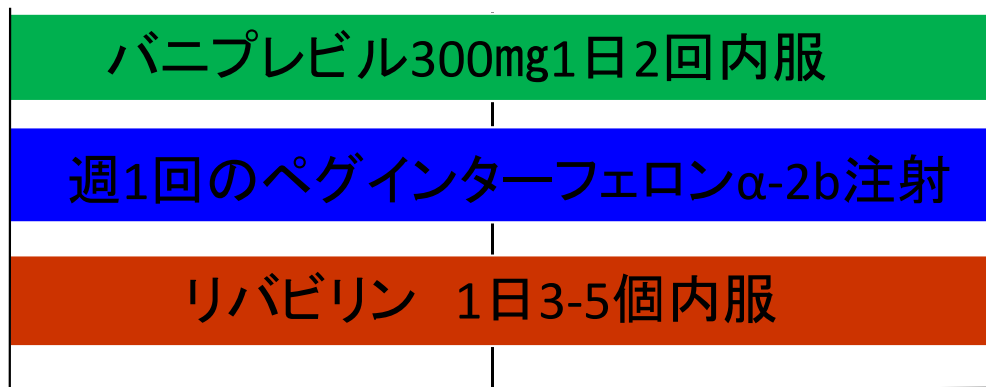
バニプレビル治療法の位置づけ

IFNが効く遺伝子型での著効率(SVR24率)

初回治療、再燃例

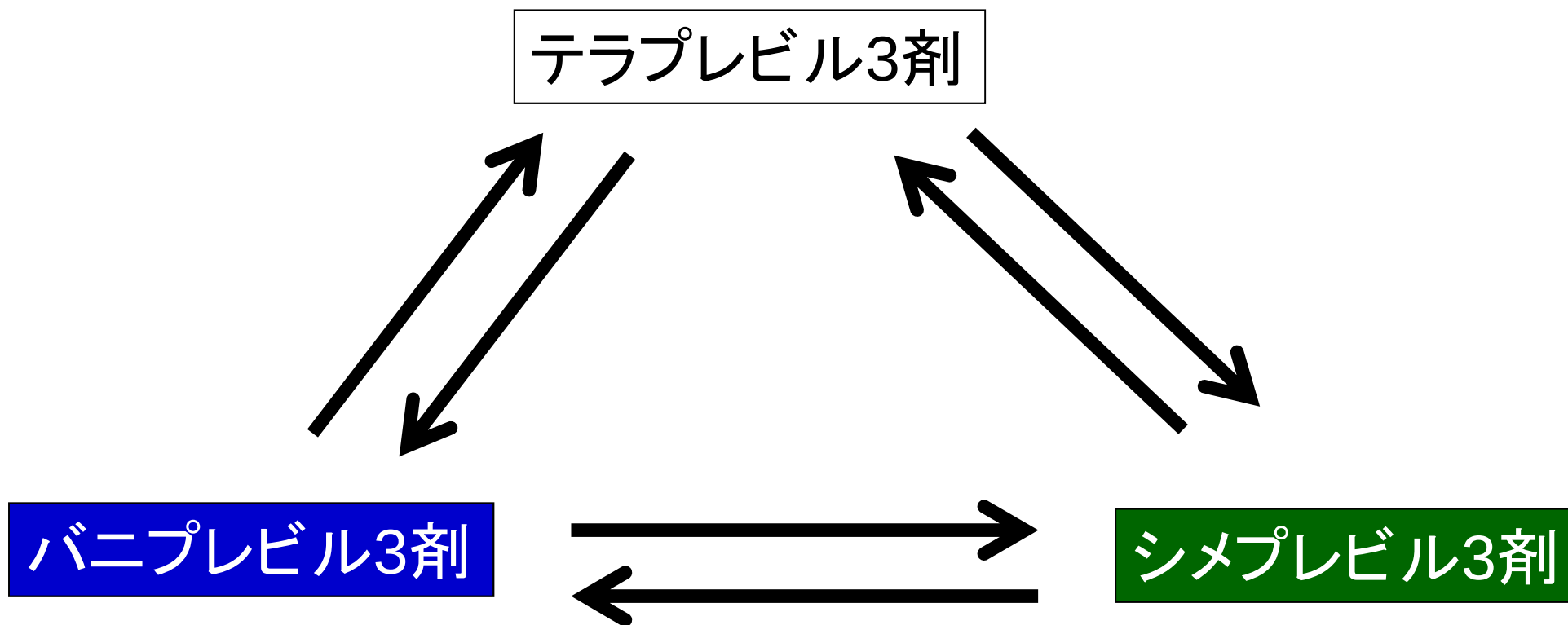


前治療無効例



3剤併用療法の再治療について

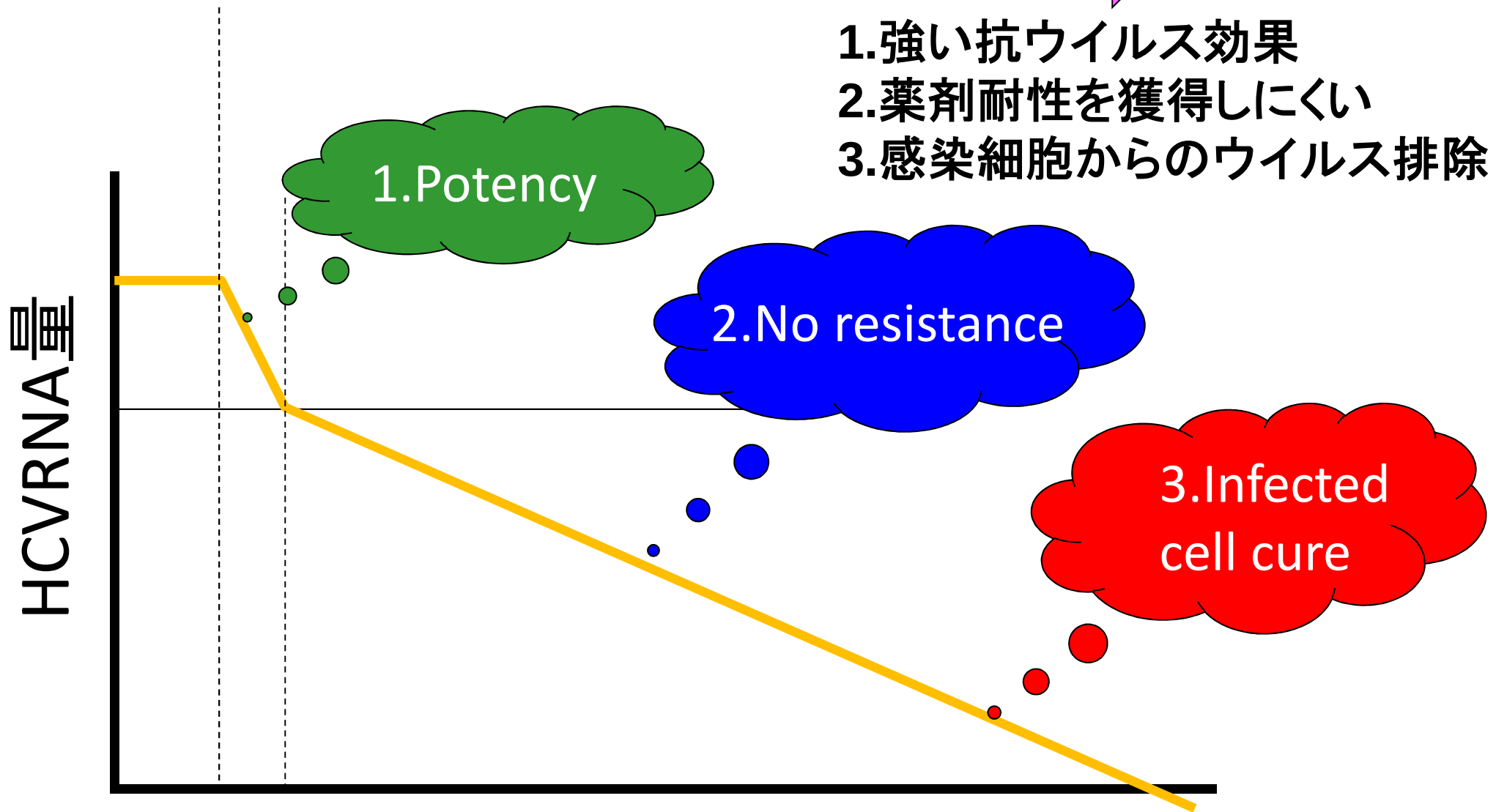
3剤併用療法間の再治療の組み合わせ



薬事・保険上はどの方向でも3剤併用療法の再治療が可能である。

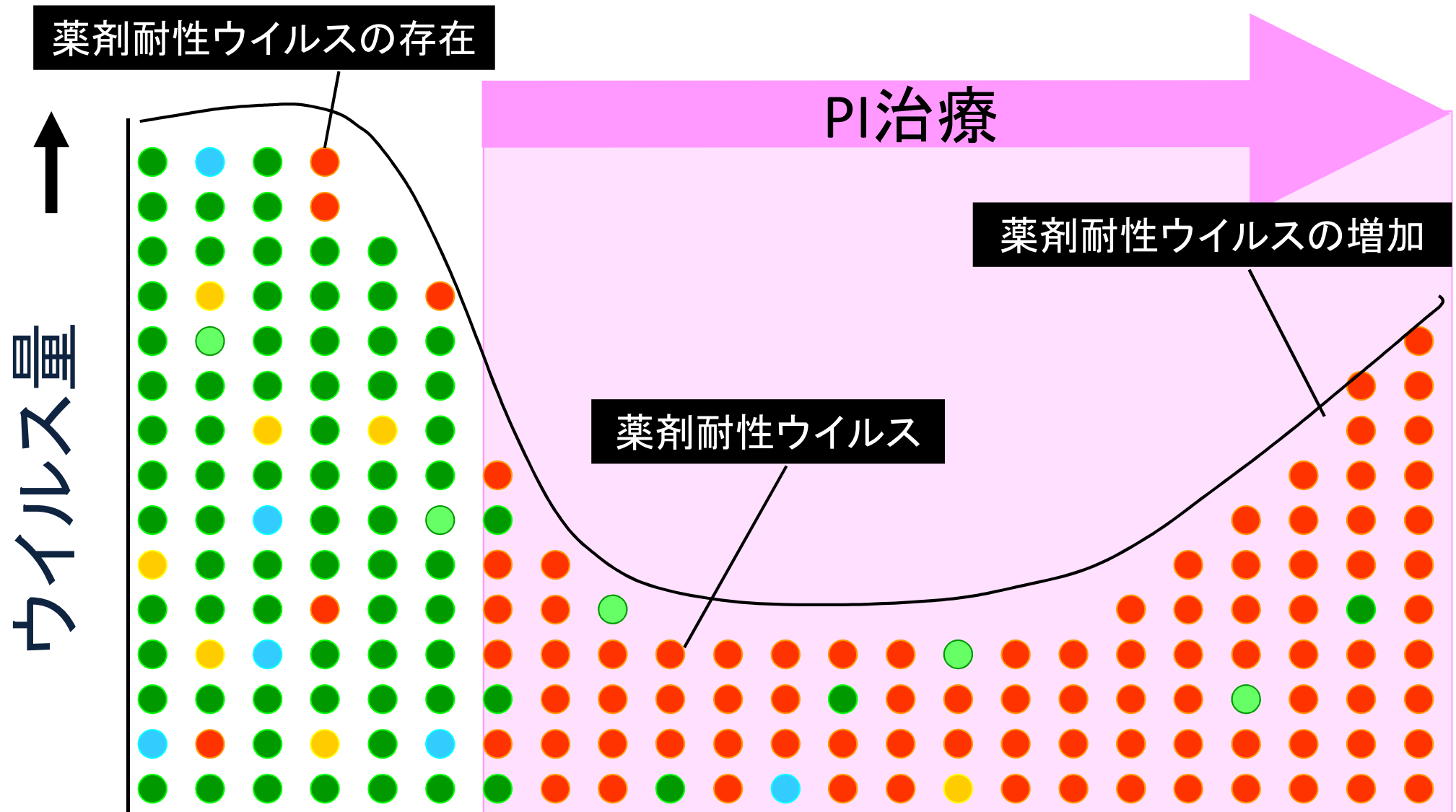
DAA治療

- 1.強い抗ウイルス効果
- 2.薬剤耐性を獲得しにくい
- 3.感染細胞からのウイルス排除



DAAs(PI)治療では薬剤耐性が問題

pre-existing resistance-associated variants (RAVs)

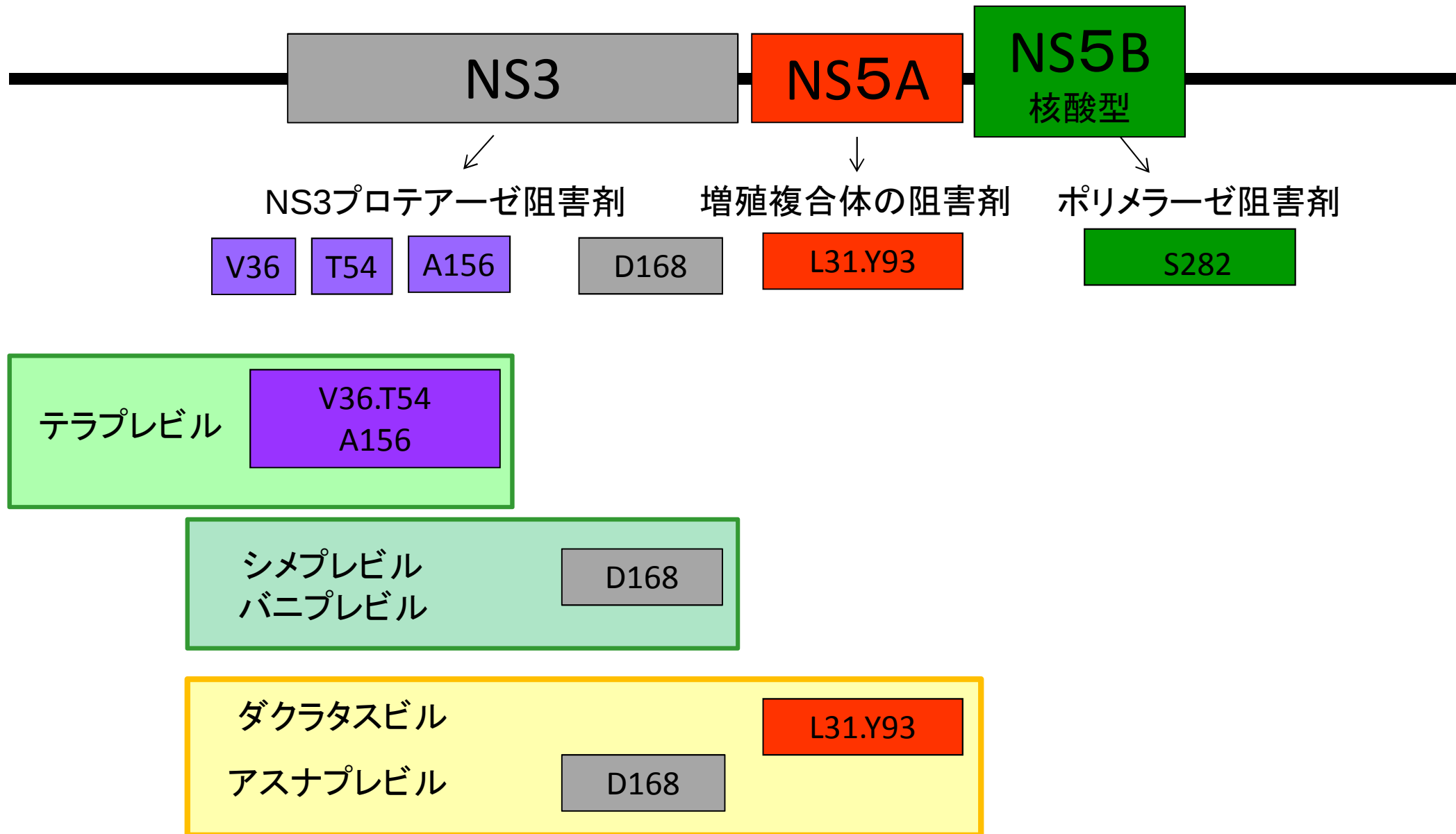


プロテアーゼ阻害剤に対するHCV耐性変異株の種類(海外データ)

		V36A/M	T54S/A	V55A	Q80R/K	R155K/ T/Q	A156S	A156T/V	D168A/ E/G/H/T/ Y	V170A/T
第一世代 ／直鎖型	テラプレビル									
第二世代 ／大環状型	バニプレビル									
	シメプレビル									
	アスナプレビル									

【対象・方法】臨床試験において認められたプロテアーゼ阻害剤に対するHCV耐性変異を検討した。

耐性ウイルス変異部位からみたDAAs治療法の選択-HCV1b



耐性変異からみた3剤併用療法での再治療 見解の相違点

1. 薬剤耐性HCVはPI治療後、消失するのか？

消失する VS 消失しない

2. 同じ系統のPI(治療後の変異部位が同一)での再治療で
十分な抗ウイルス効果が得られるのか

得られる VS 得られない

3. 治療中に獲得された薬剤耐性HCV変異が再治療に
及ぼす影響は

小さい VS 大きい

3剤併用療法間の再治療の組み合わせ

