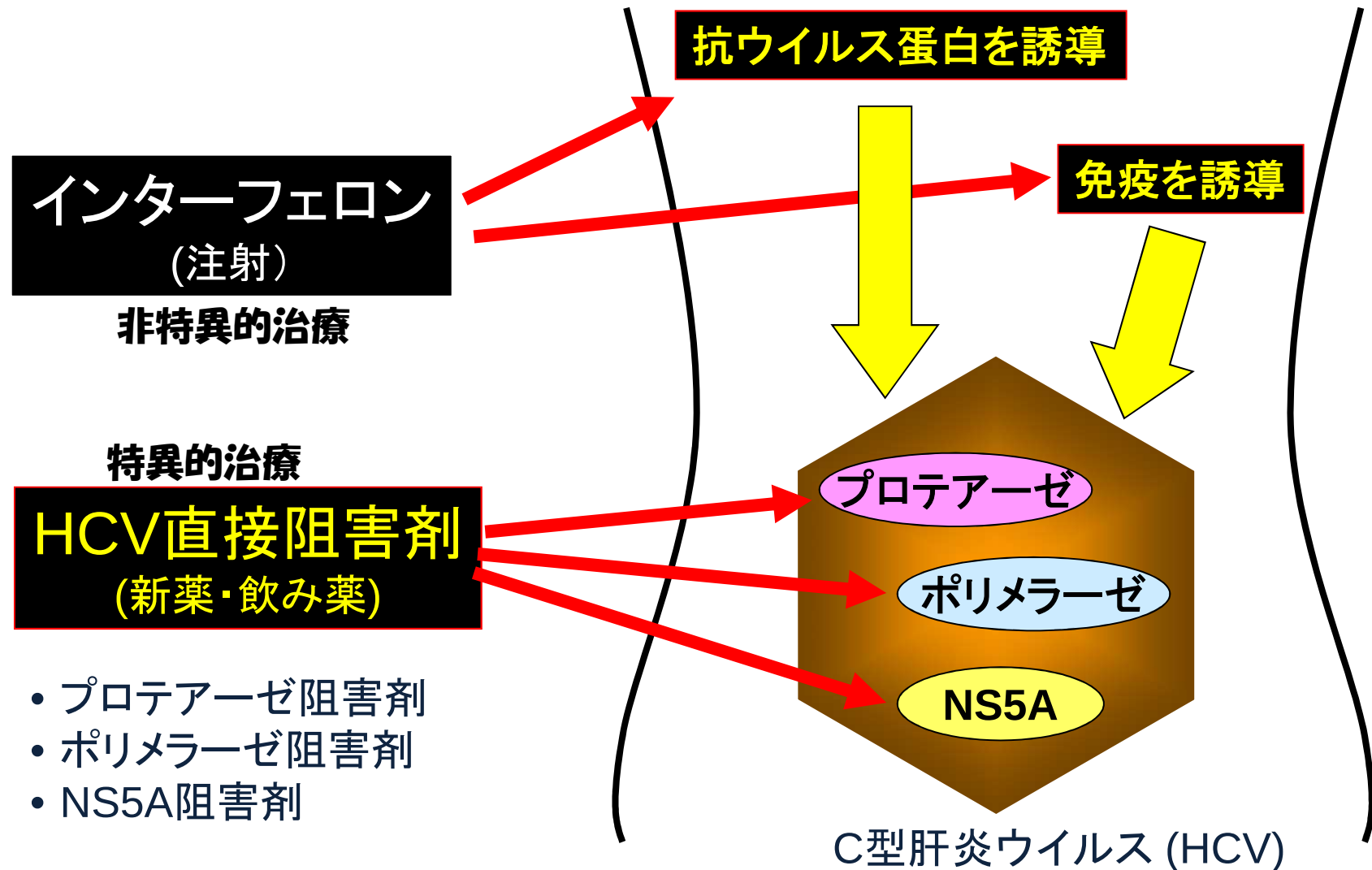


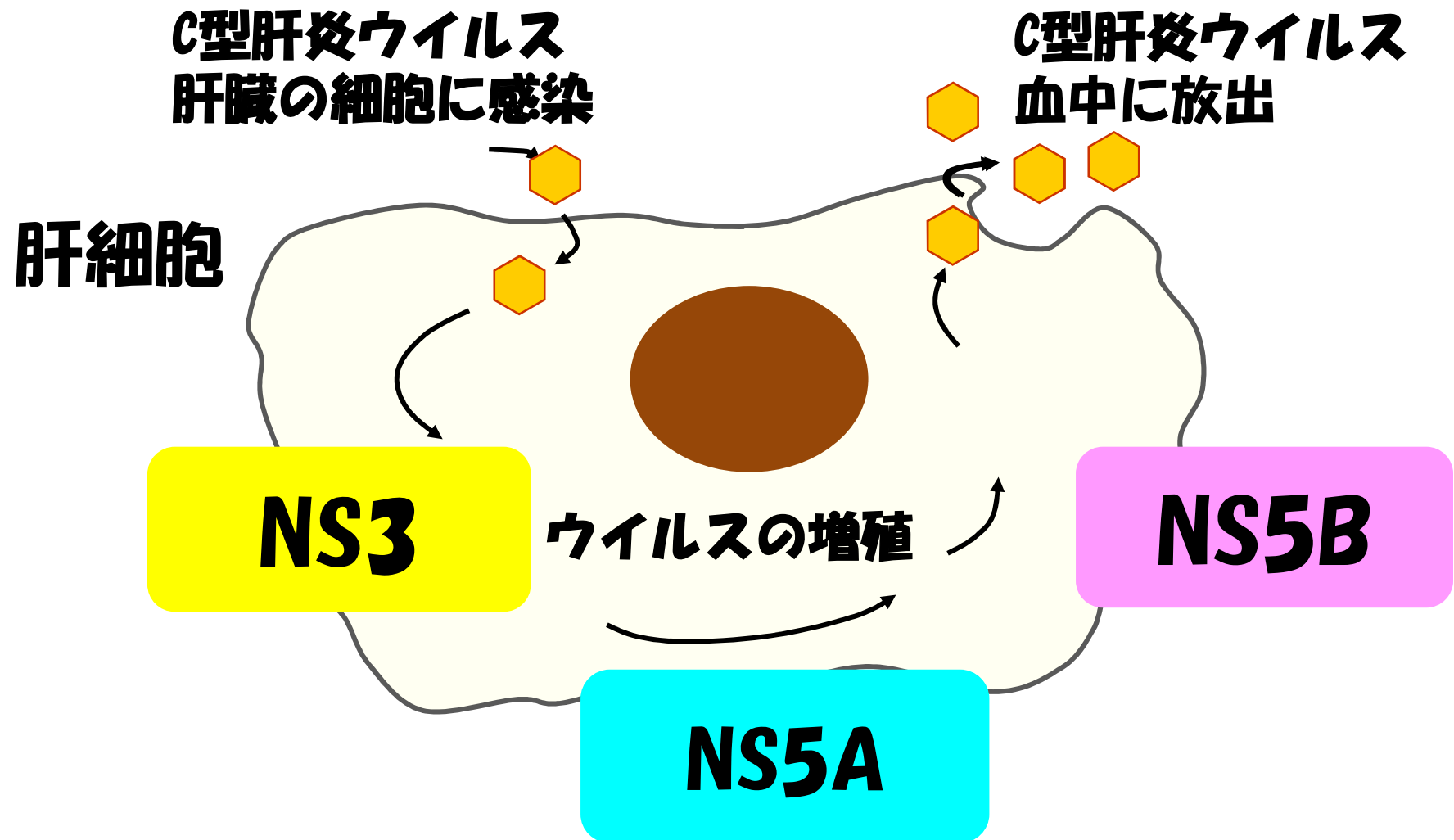
C型肝炎に対するインターフェロン を用いない経口抗ウイルス治療

武蔵野赤十字病院 消化器科
泉 並木

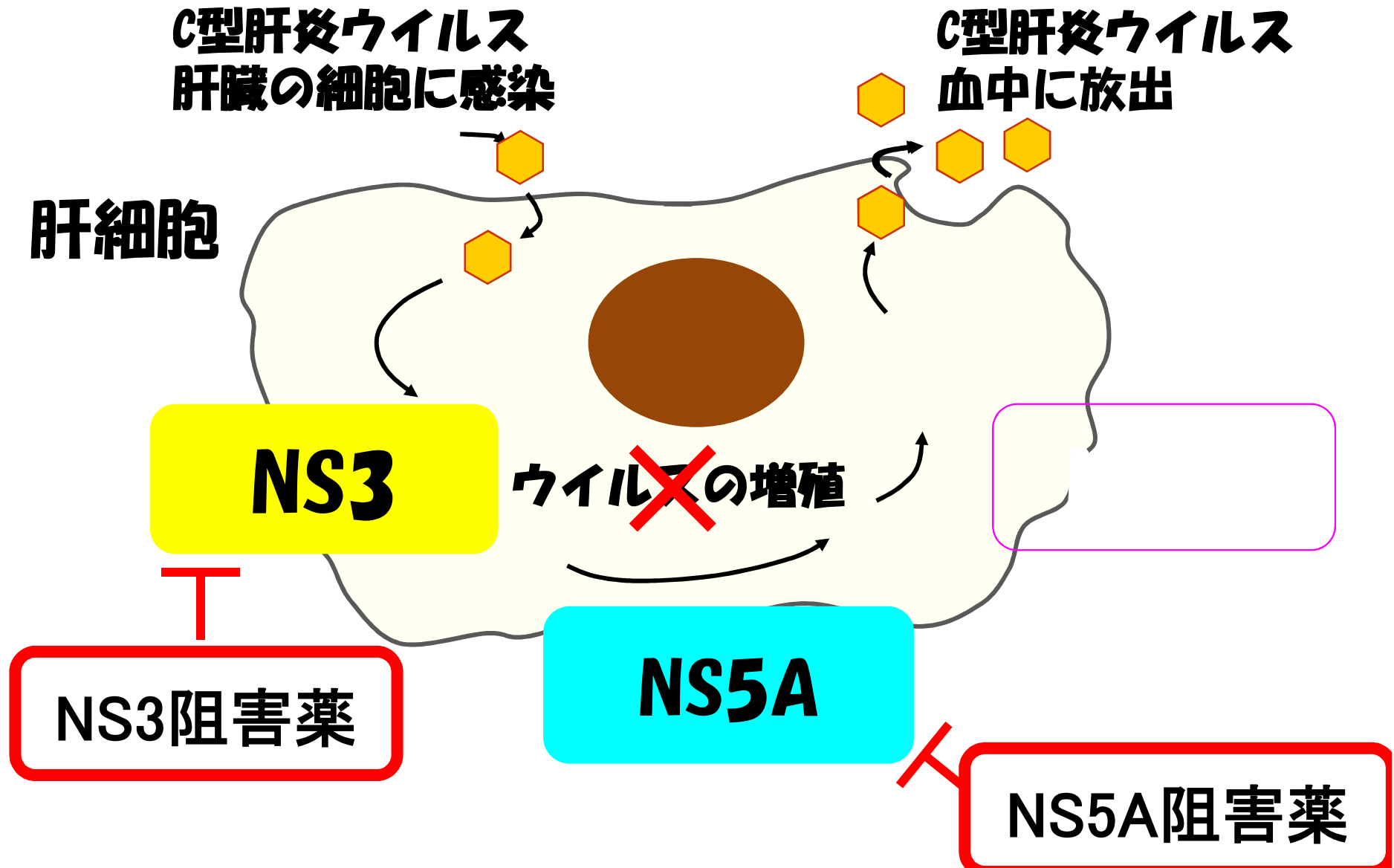
HCV直接阻害剤の作用機序



C型肝炎ウイルスが増えるためには ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要



C型肝炎ウイルスが増えるためには ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要



**NS3プロテアーゼ阻害薬(アスナプレビル)と
NS5A阻害薬(ダクラタスビル)併用による治療**

日本の成績
前期第2相

NS5A 阻害薬 Daclatasvir と NS3 プロテアーゼ阻害薬 Asunaprevir

対象: ゲノタイプ 1b, HCV RNA > 5 Log IU/mL,

インターフェロン無効例

n=21

ダクラタスビル 60 mg 1日1回+
アスナプレビル 600 mg 1日2回

経過観察

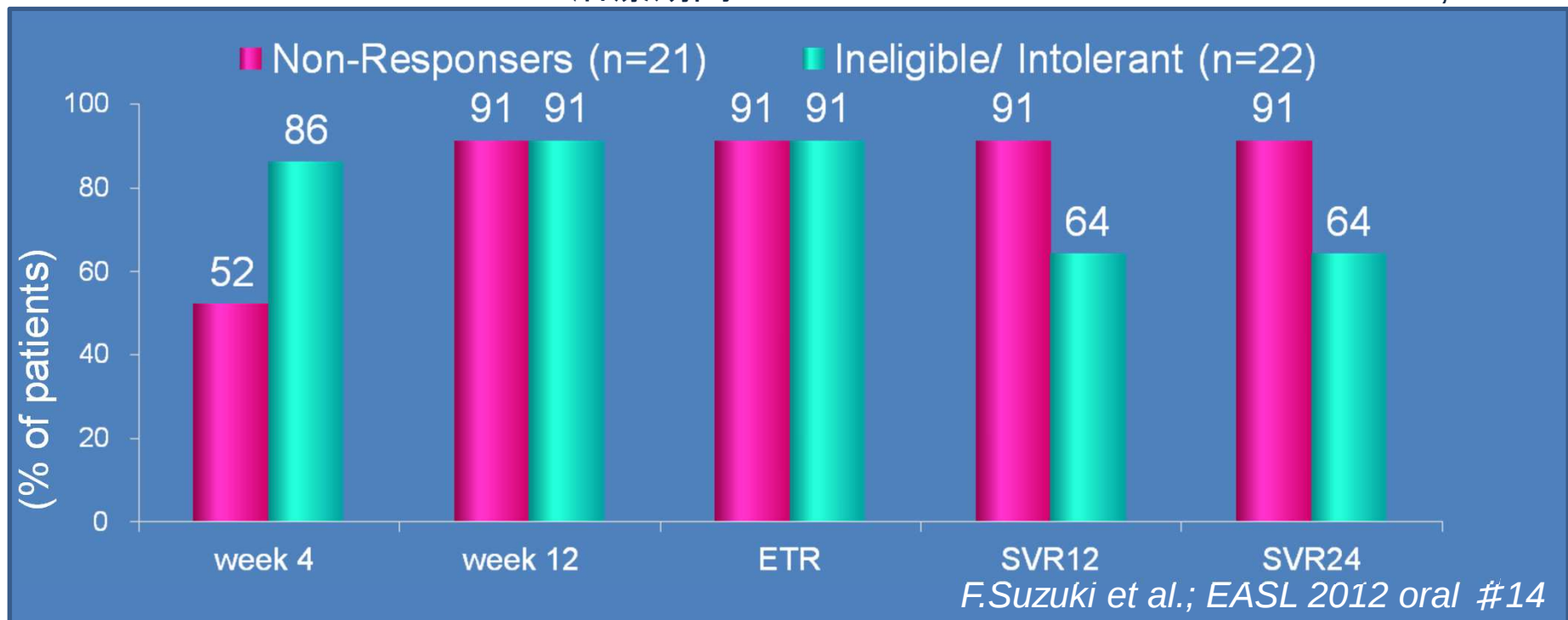
インターフェロン不耐容・不適格

n=22

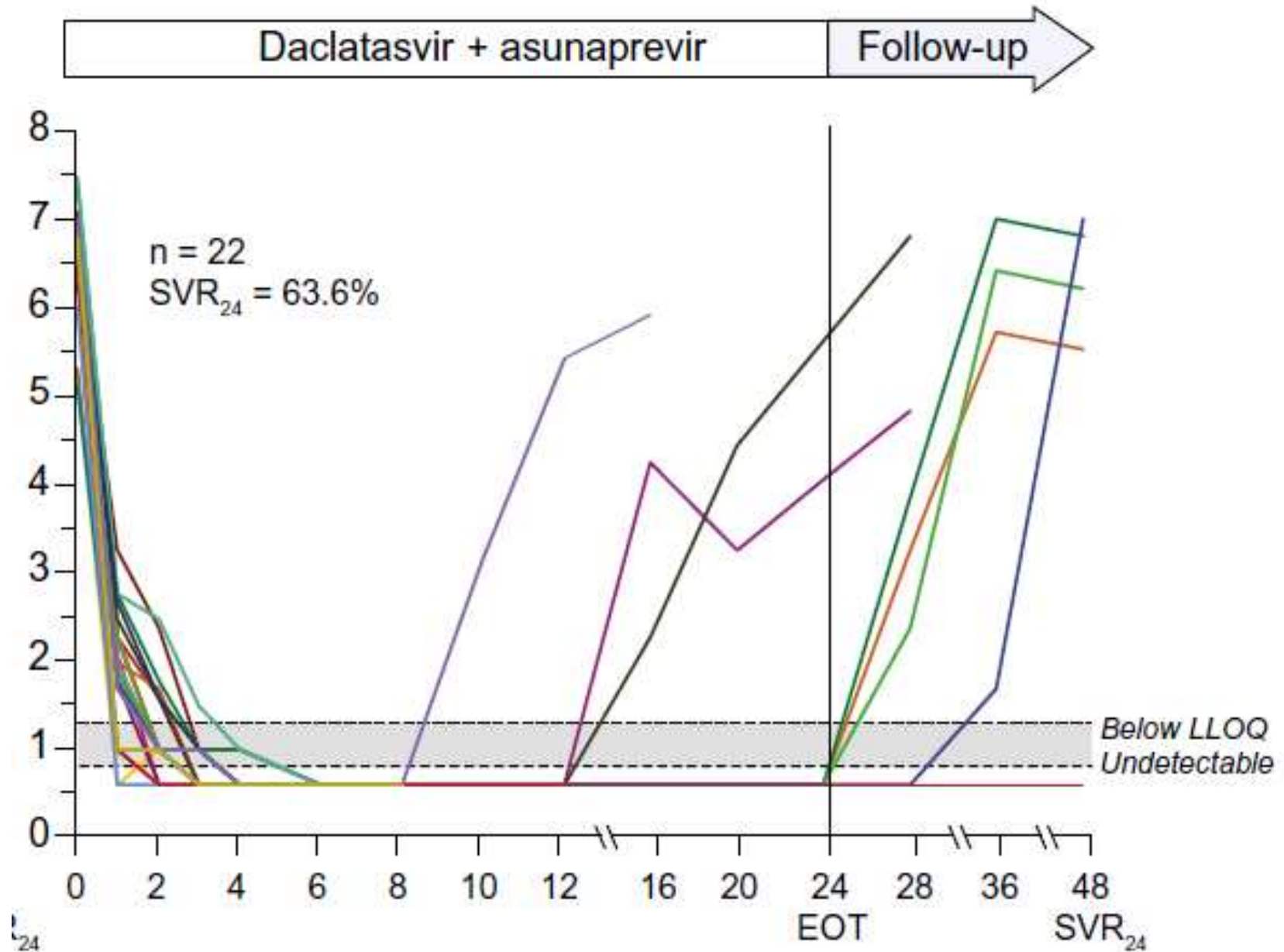
ダクラタスビル 60 mg 1日1回+
アスナプレビル 600 mg 1日2回

経過観察

0 治療期間 24 +12,24



インターフェロン不耐容・不適格例のHCVRNA量の推移



治療前と治療後のNS5AとNS3(プロテアーゼ阻害薬)の耐性変異

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
Post-treatment relapse	4	Baseline			P/S	Y/H		
		Post-relapse	M			H		A
	5	Baseline			L			
		Post-relapse	M		L	H		V/D
	6	Baseline						
		Post-relapse	V			H		V
	7	Baseline				H		
		Post-relapse	V/M			H		V

ダクラ/アスナ 国内第2相試験: 治療前後の耐性変異株

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

93

低度耐性

168

93

31

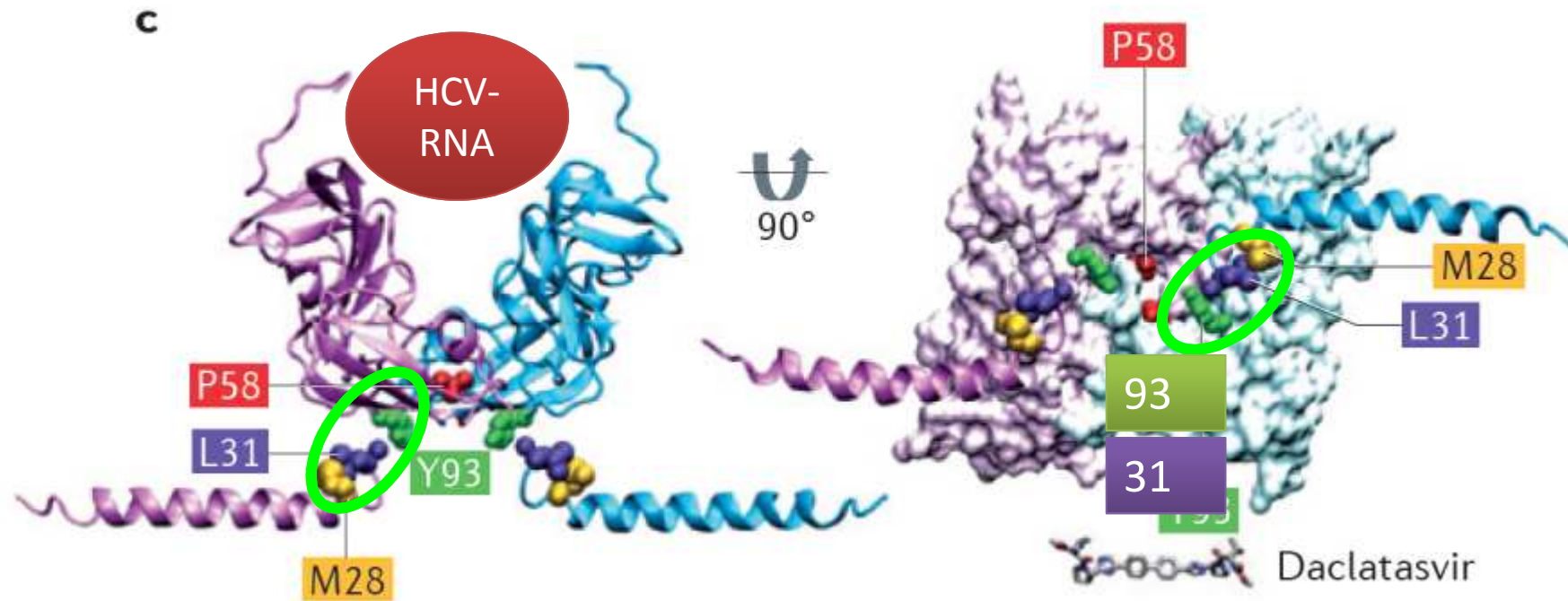
高度・多剤耐性

NS3 D168変異: 多剤耐性化
プロテアーゼ阻害剤にも耐性化

1年後

NS3 168変異は15%残存
NS5A 31/93変異は85%残存

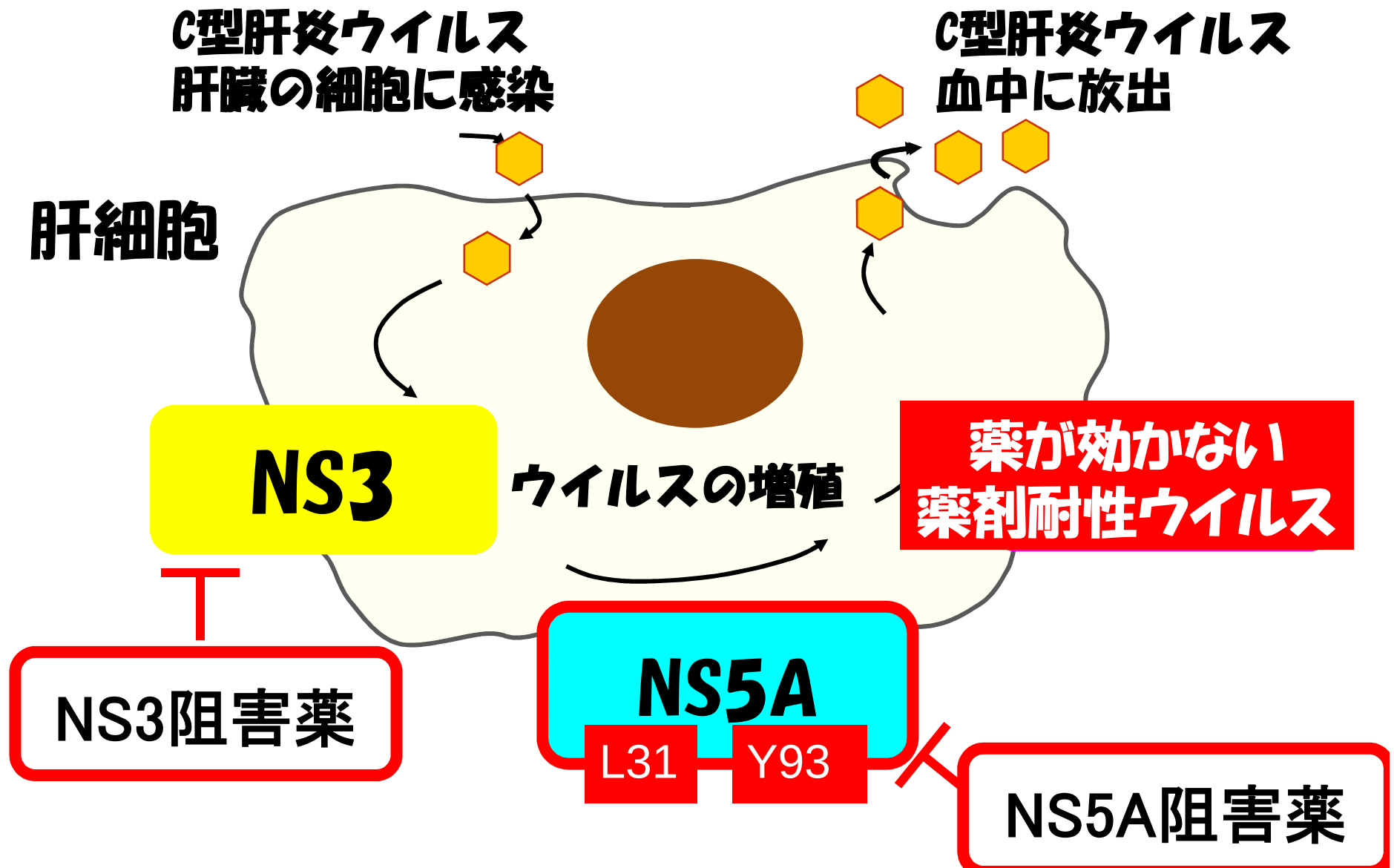
NS5A蛋白の立体構造とダクラタスビル耐性変異部位



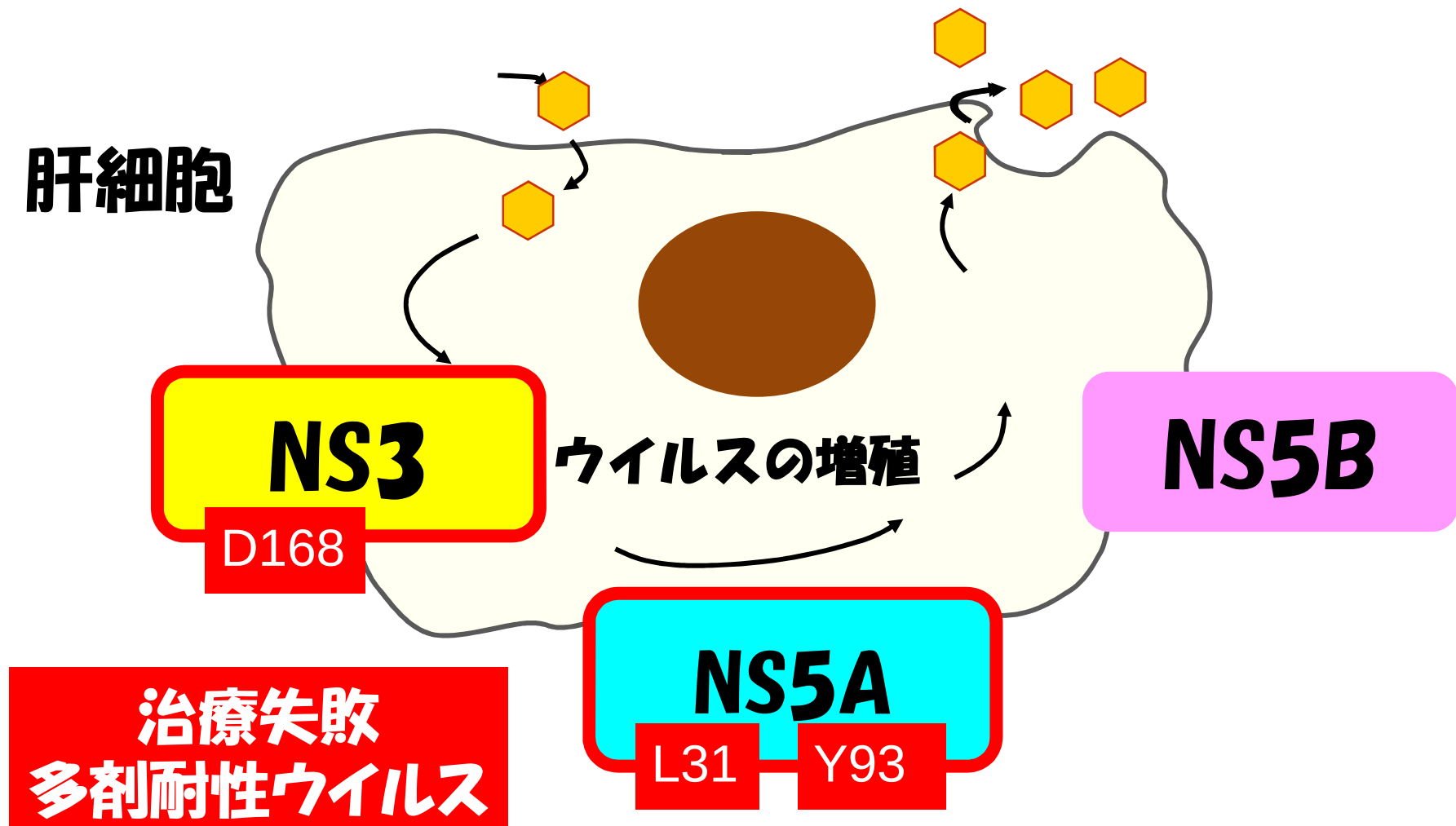
L31/Y93はNS5A蛋白の二量体化に関与？

この部位の変異によりダクラタスビル耐性となる
31/93のdouble mutationは高度耐性

C型肝炎ウイルスの増殖には ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要



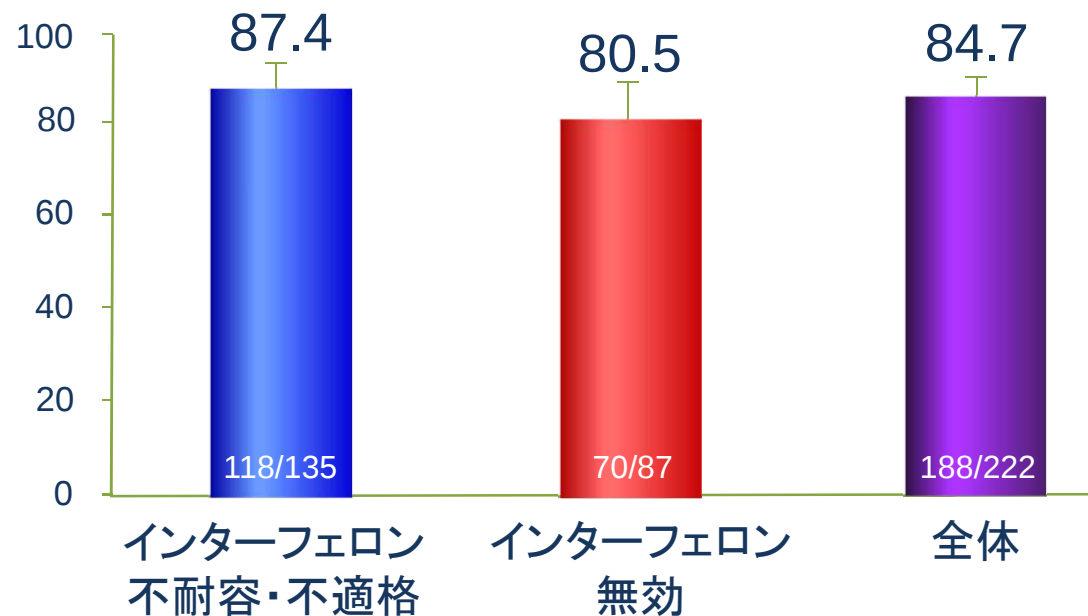
飲み薬の治療で失敗するとより薬の効きづらい ウイルスが増えてしまう



インターフェロンなし, ゲノタイプ 1b 国内第3相臨床試験 NS5A阻害薬(Daclatasvir)/ NS3/4A阻害薬(Asunaprevir)

C型慢性肝炎 ゲノタイプ1b N=222	DCV(60mg 1日1回) + ASV (100mg 1日2回) インターフェロン不耐容・不適格 (N=135)	経過観察
	DCV (60mg 1日1回) + ASV (100mg 1日2回) インターフェロン無効 (N=87)	経過観察

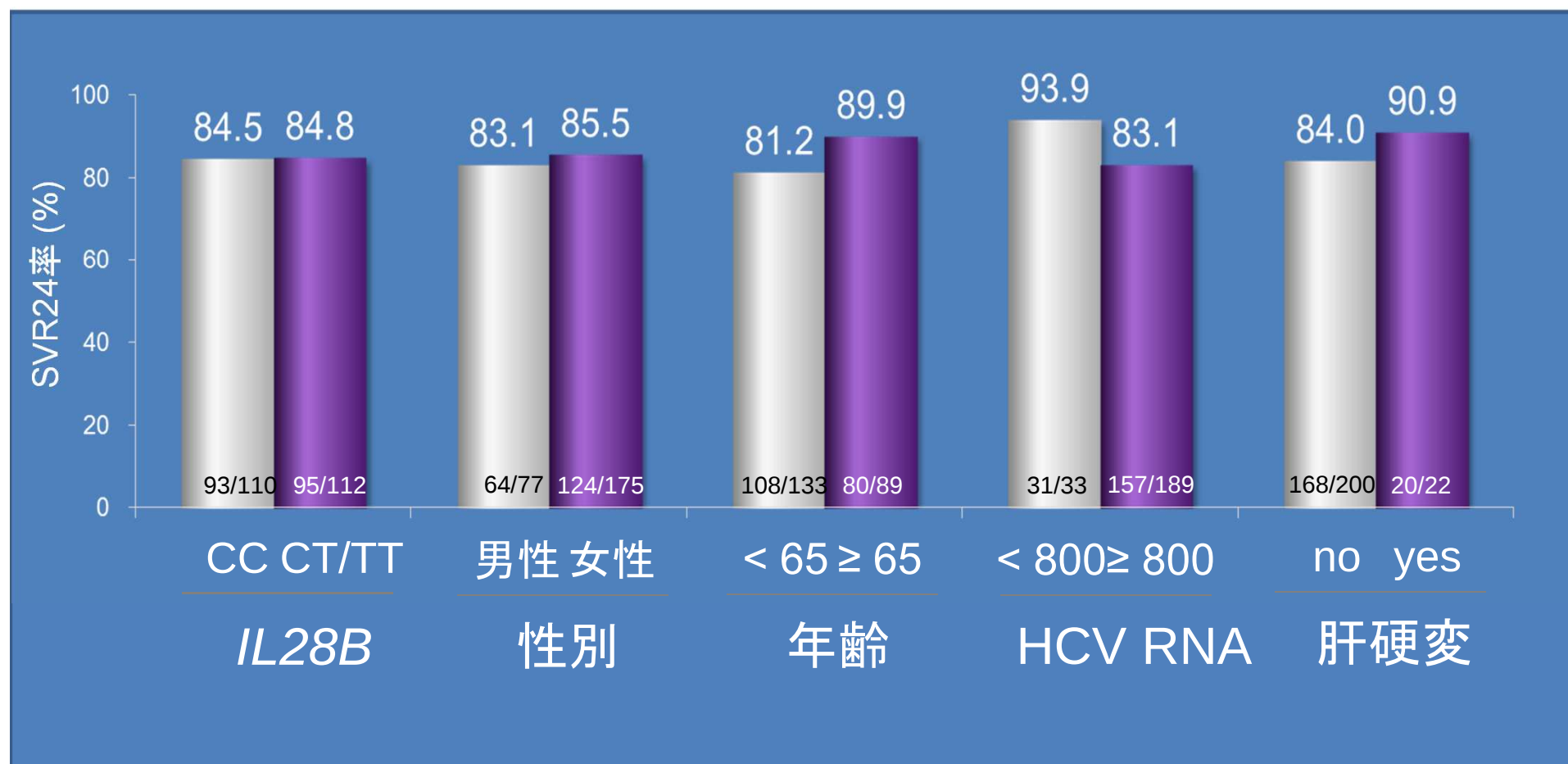
SVR24



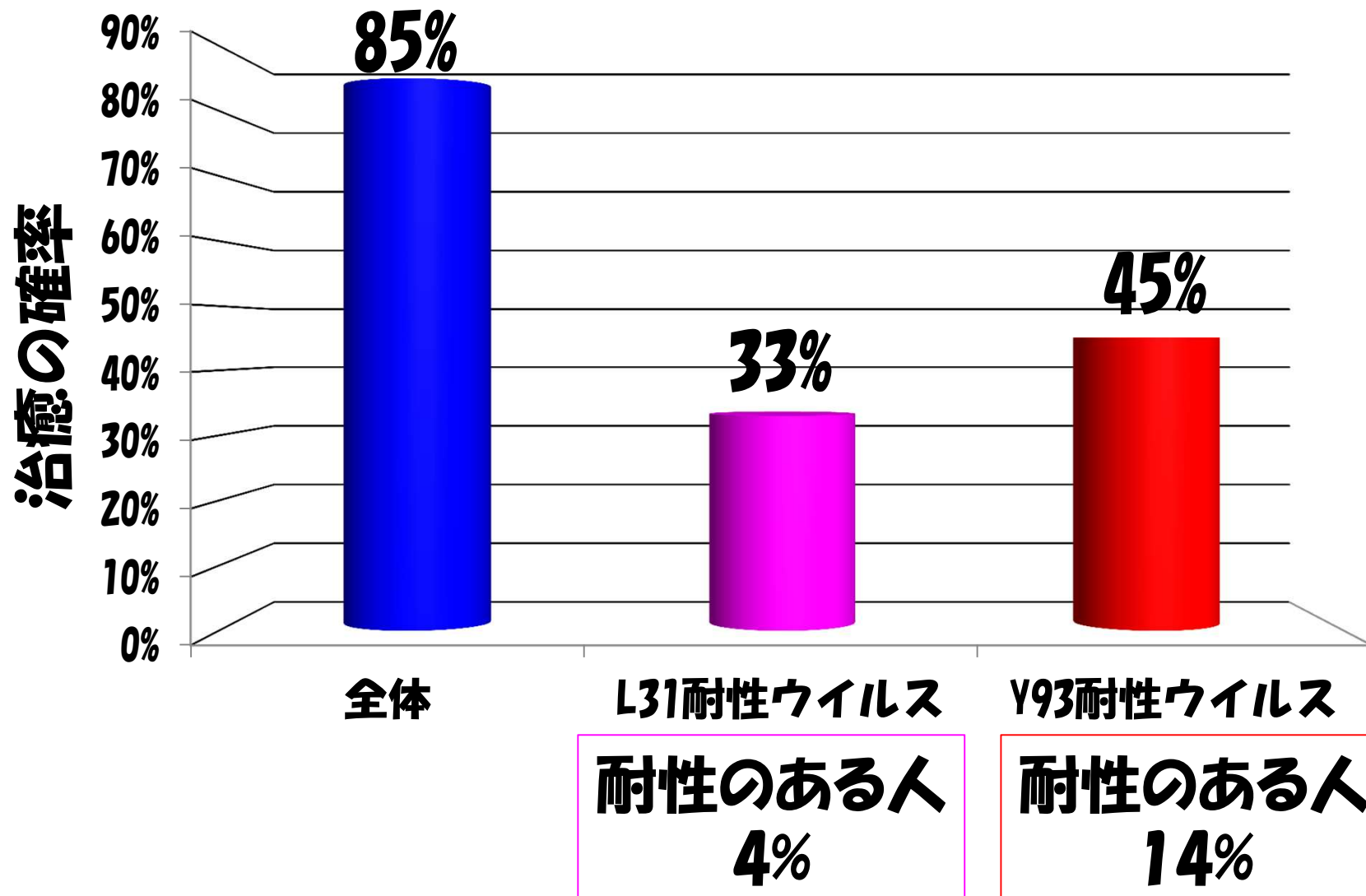
DCV: 「ダクルインザ錠® 60mg」
ASV: 「スンベプラカプセル® 100mg」

Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091

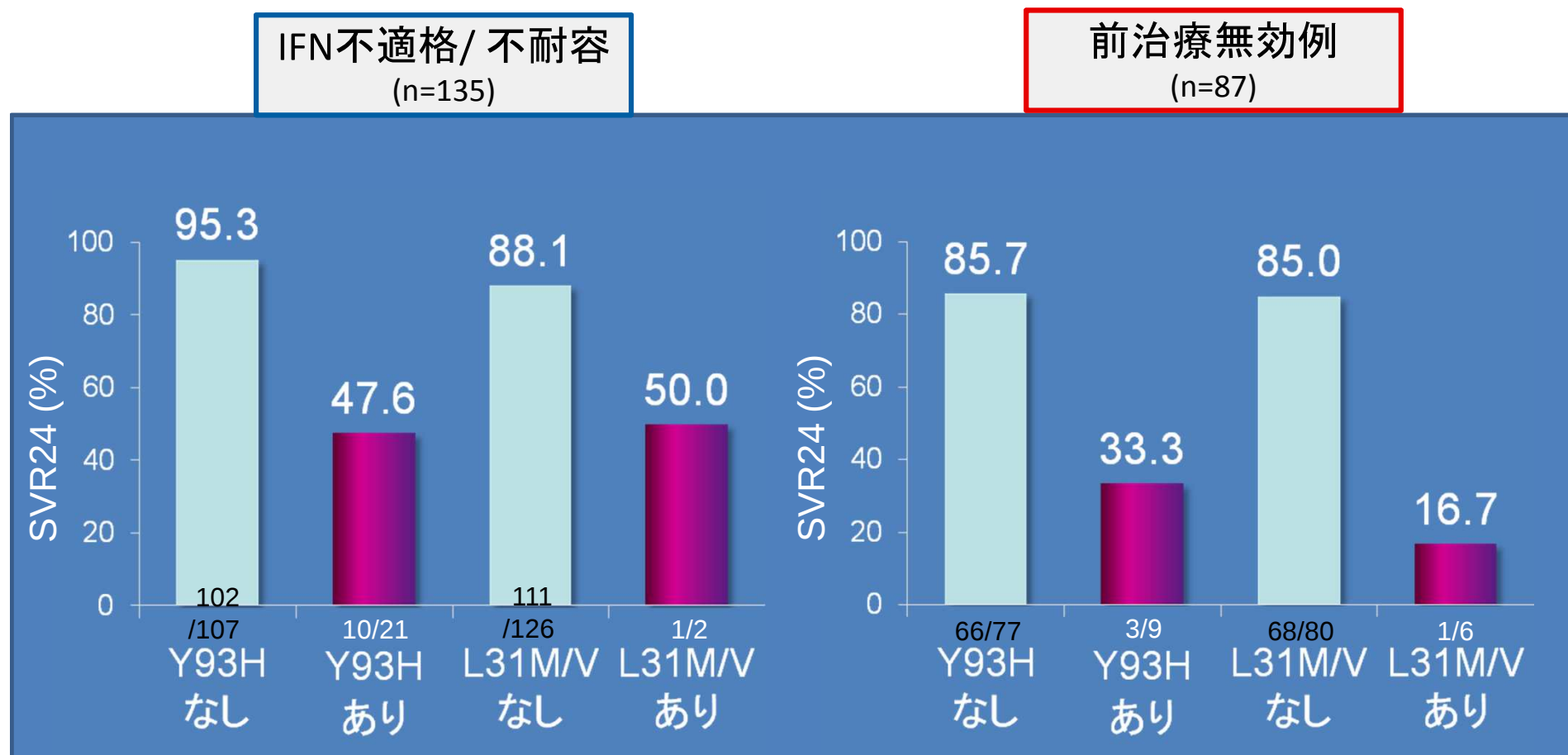
Daclatasvir/Asunaprevir: SVR24率の層別解析



経口薬だけのNS3阻害薬・NS5A阻害薬の併用療法 薬剤耐性ウイルスがあると治癒率が低下する



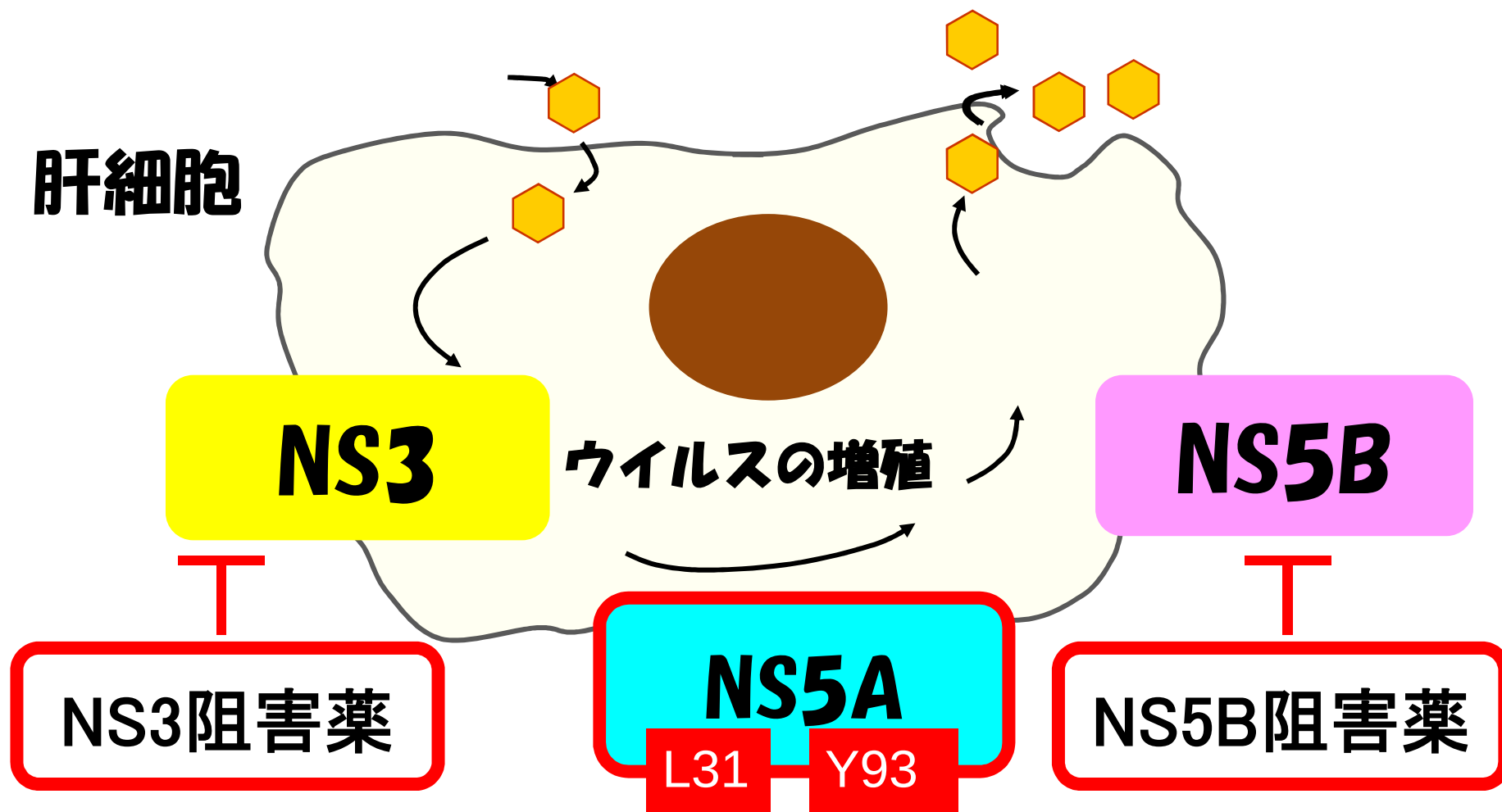
【治療群別】治療前NS5A変異とSVR率



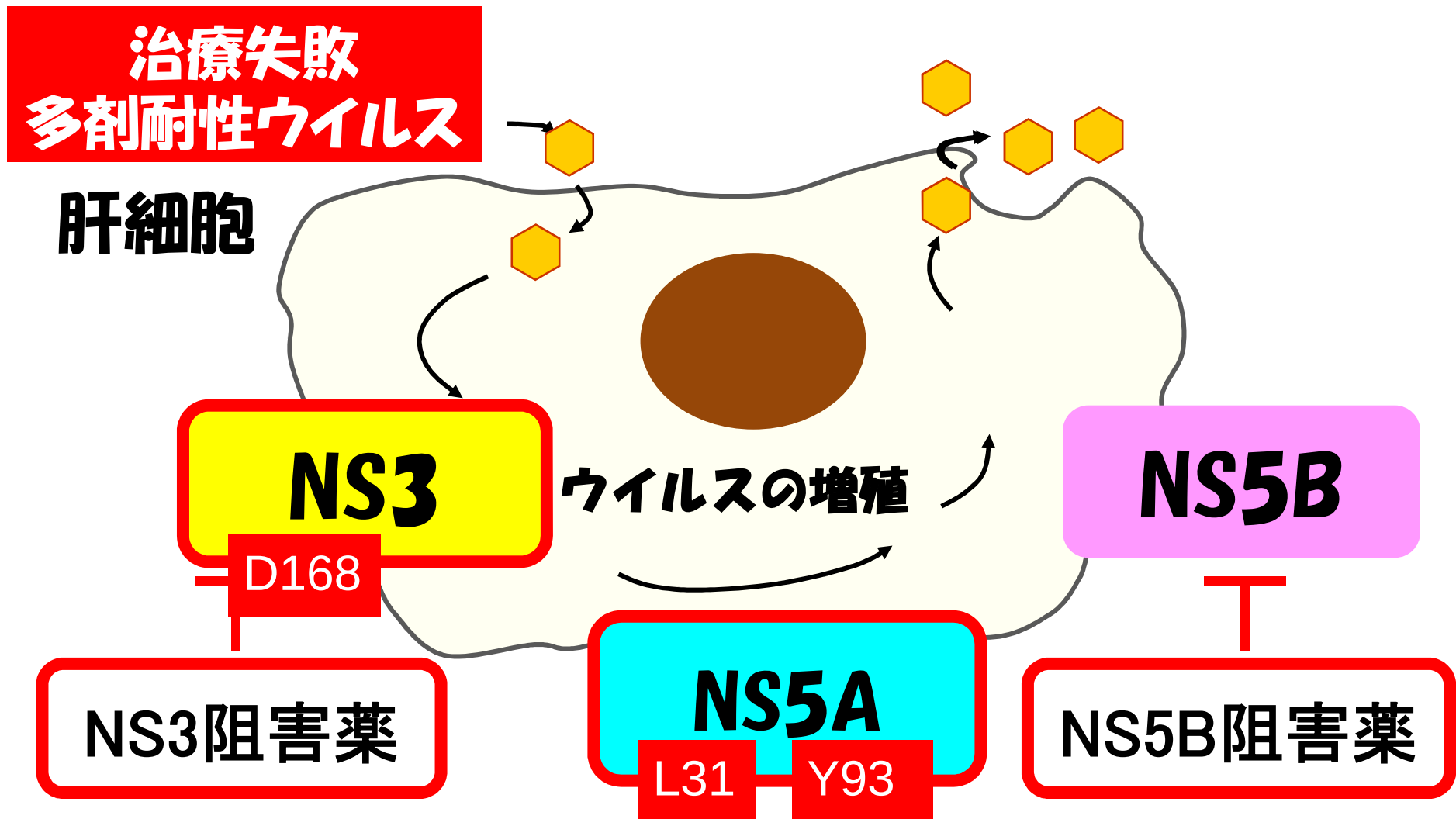
Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091

ダクルインザ® 錠60mg, スンベプラ® カプセル100mg 添付文書 改変

耐性変異があっても今後の新しい薬で 治療ができる

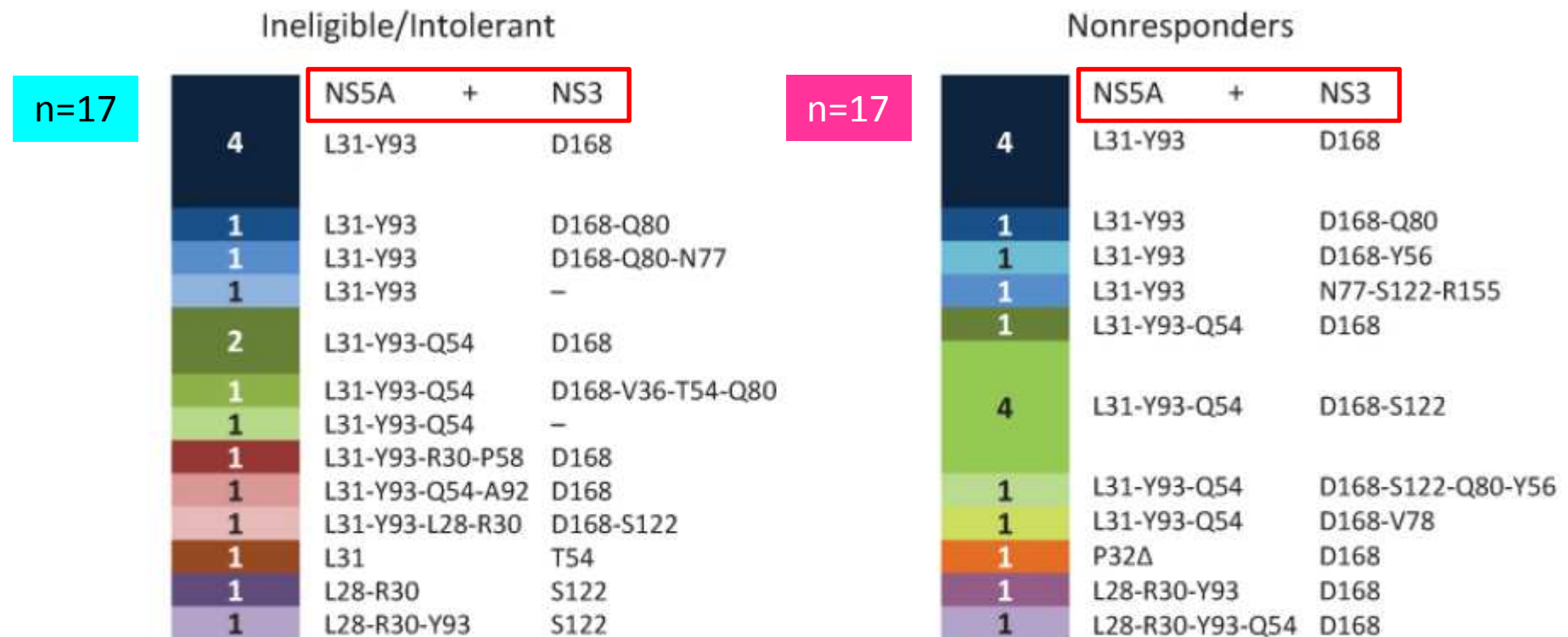


多剤耐性ウイルスになった場合、今後の新しい治療薬の効き目が低下する可能性



Non-SVR例におけるASV/DCV治療後の”NS5A-NS3”耐性変異

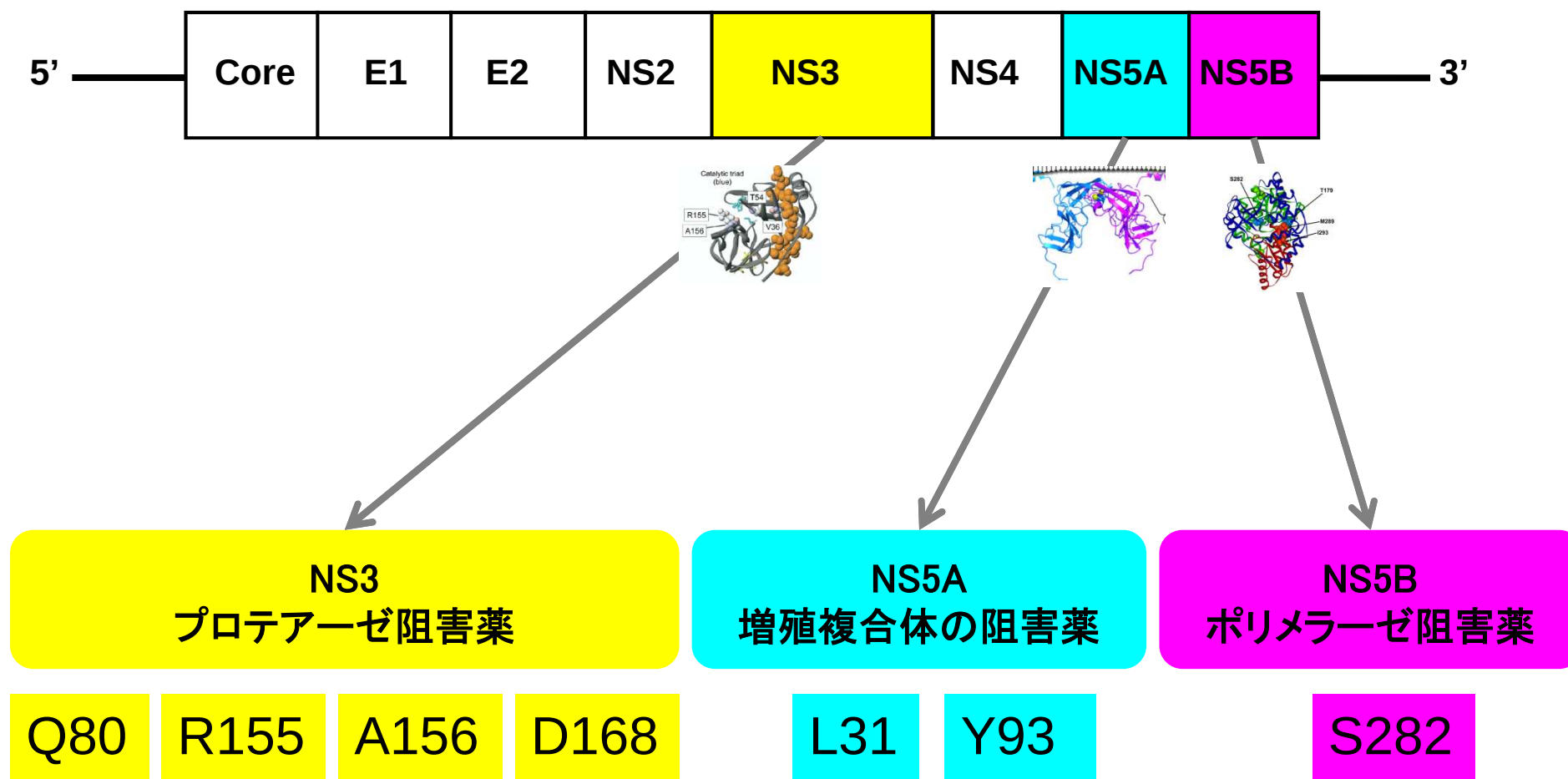
Figure 10. Posttreatment NS5A and NS3 Variant Combinations in Patients Without SVR



- Both DCV and ASV RAVs were detected in most patients with virologic failure (**Figure 10**)
 - ASV RAVs were not detected in two patients who discontinued therapy early due to adverse events; three patients had DCV RAVs but no ASV RAVs detectable posttreatment by population sequencing (one of these patients had NS3-D168H detected as a minor species by clonal analysis)
 - Resistance patterns were comparable in patients with on-treatment failure vs relapse in both patient groups

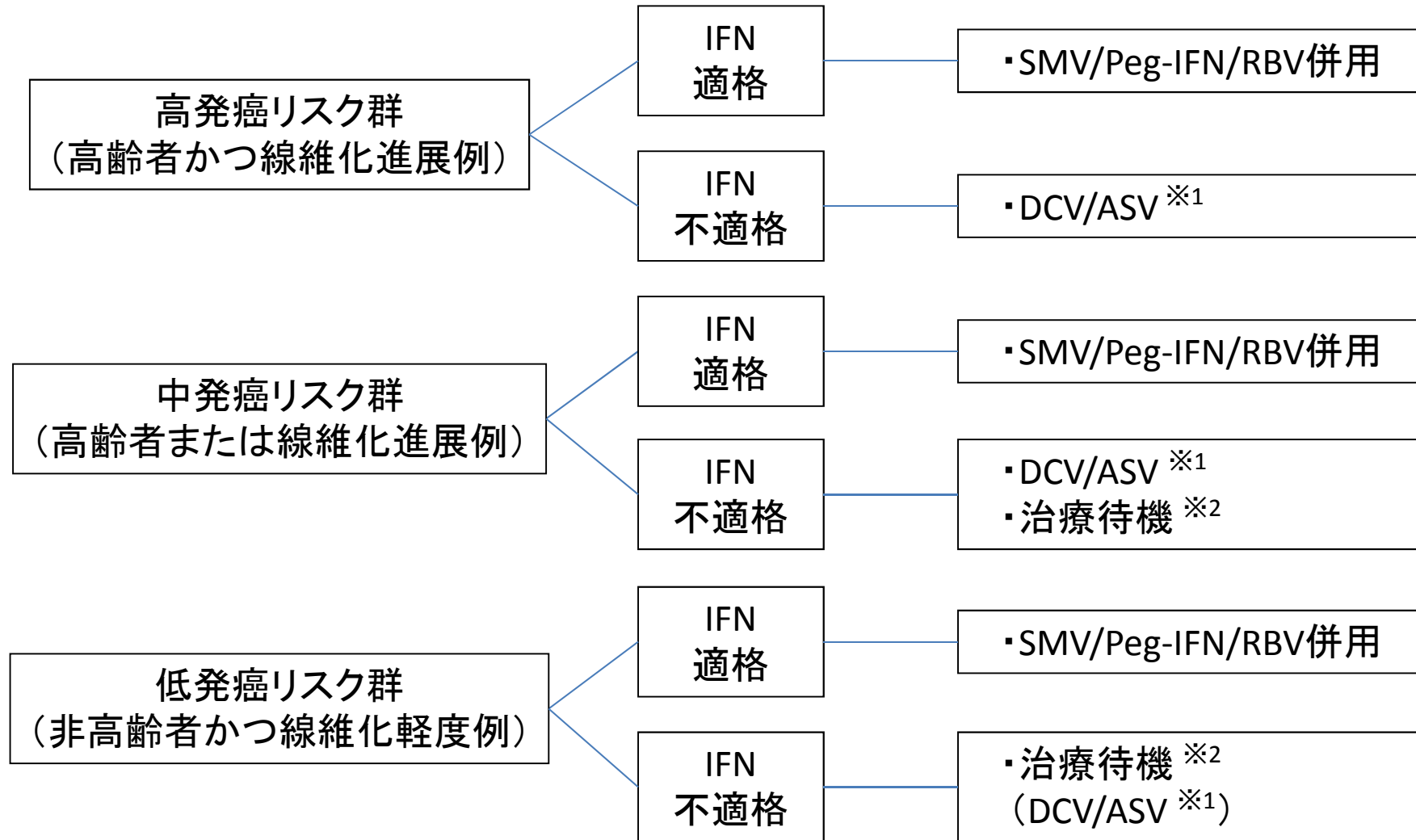
C型肝炎ウイルスの遺伝子変異

DAAに対する薬剤耐性変異



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

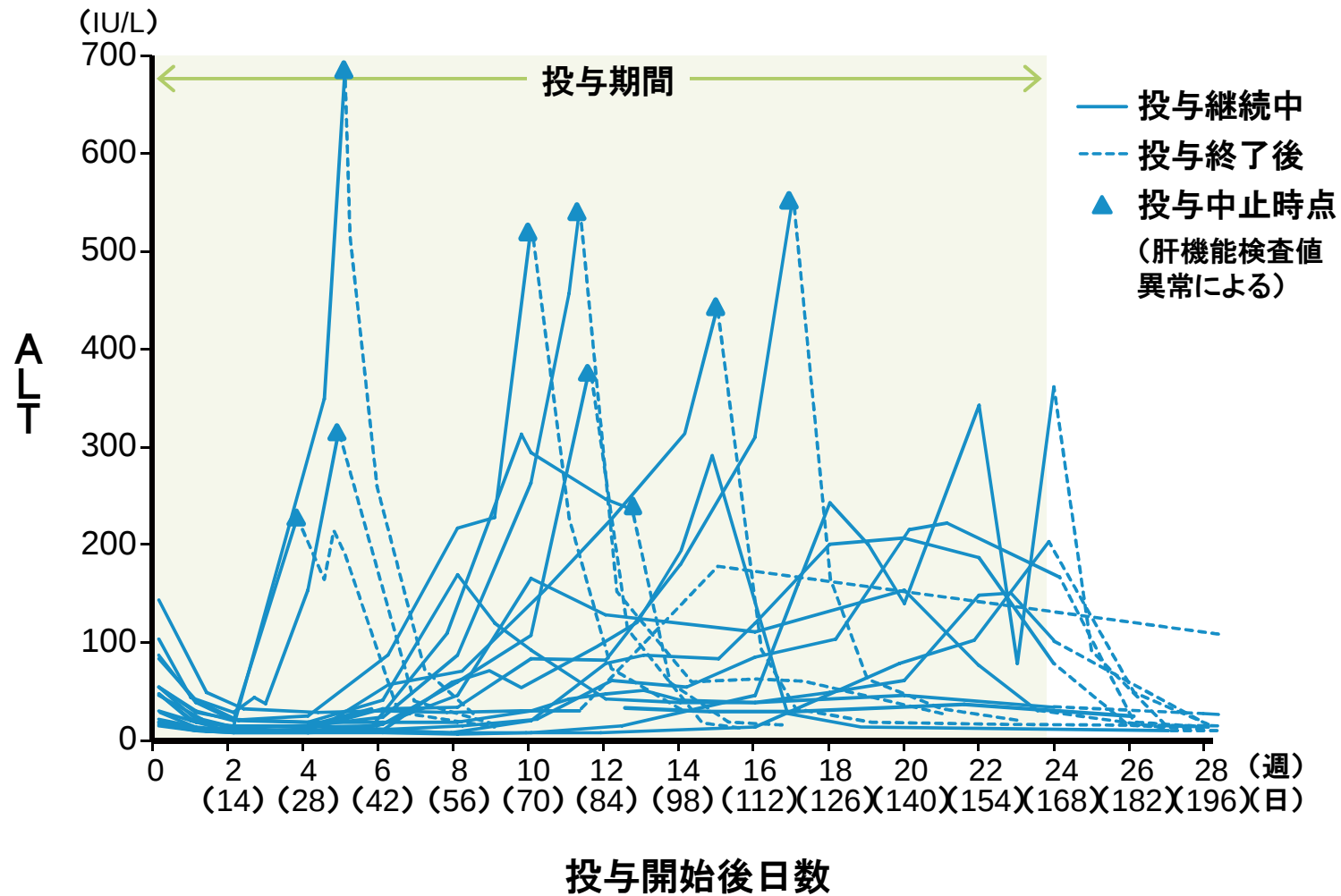
＜初回治療＞



※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値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期。

IFN不適格未治療/不耐容患者におけるALTの推移



まとめ

- インターフェロン無効例と不耐用・不適応例では、プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の経口薬併用24週間の治療で、それぞれ87.4%と80.5%のウイルス排除が得られた。
- 治療不成功例では、プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の両剤の耐性ウイルスがみられた。治療前に、NS5A阻害薬の耐性変異を有していた場合に、ウイルス消失率が低下したのみならず、多剤耐性になった。
- 治療中のGrade 3の高度肝機能異常がみられ、十分な注意を要する。