

2. C型肝炎に対するこれまでの治療法 の変遷と現状、今後の展望について

武蔵野赤十字病院 消化器科
泉 並木

IL28B SNPのgenotypeの分布と頻度

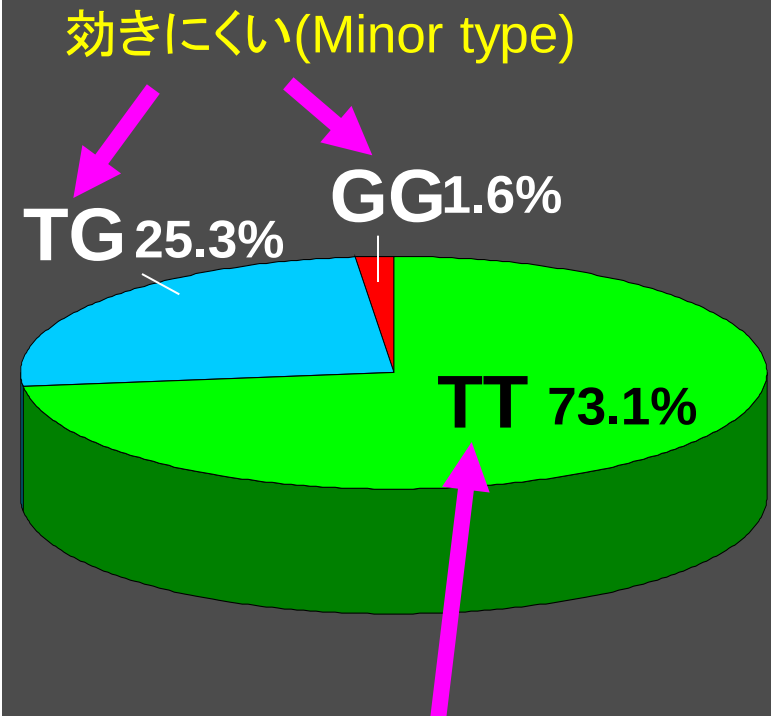
rs8099917

世界分布



Tomas D et al. Nature 2009を改変

IL28B遺伝子のタイプ (n = 865)



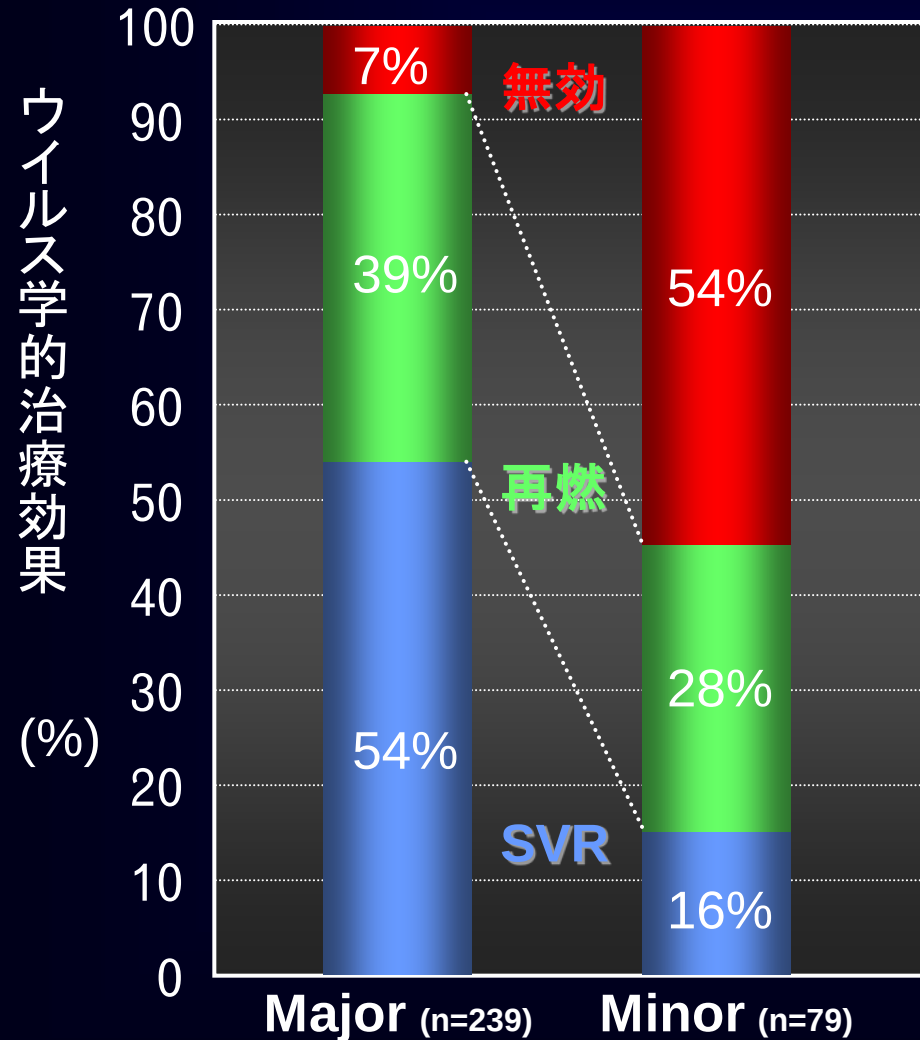
効きやすい(Major type)

武蔵野赤十字病院の場合

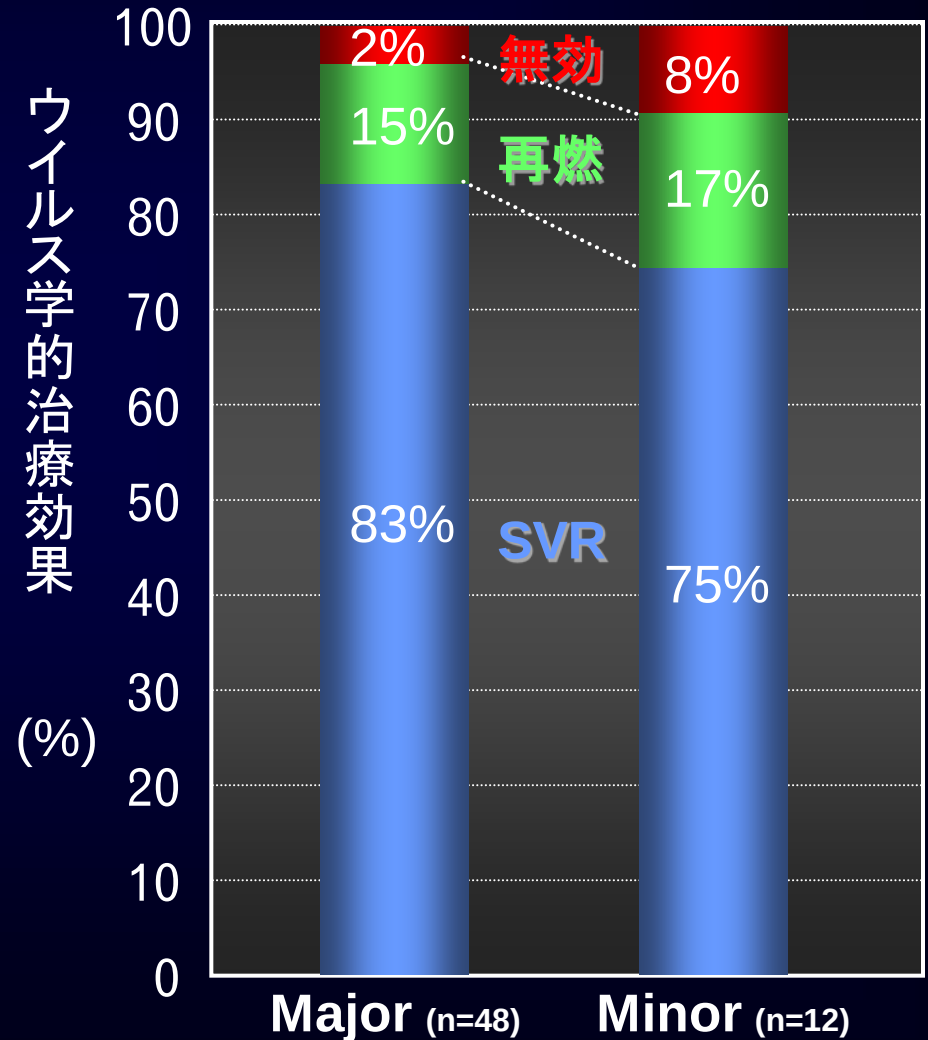
IL28B近傍SNP別_(rs8099917) のウイルス学的治療効果

PEG-IFN α / Ribavirin 併用療法 PP解析

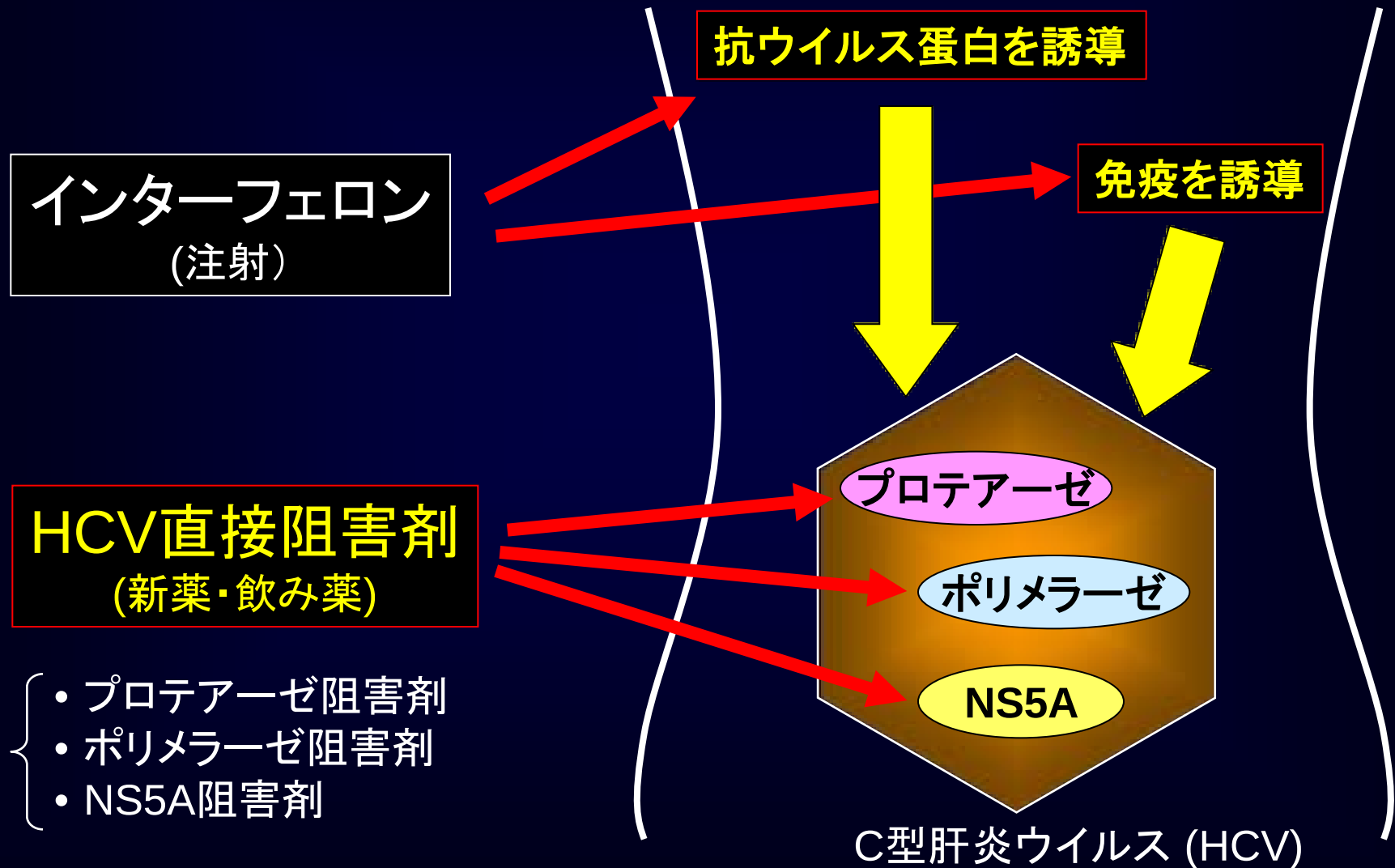
ゲノタイプ 1 (n=318)



ゲノタイプ 2 (n=60)

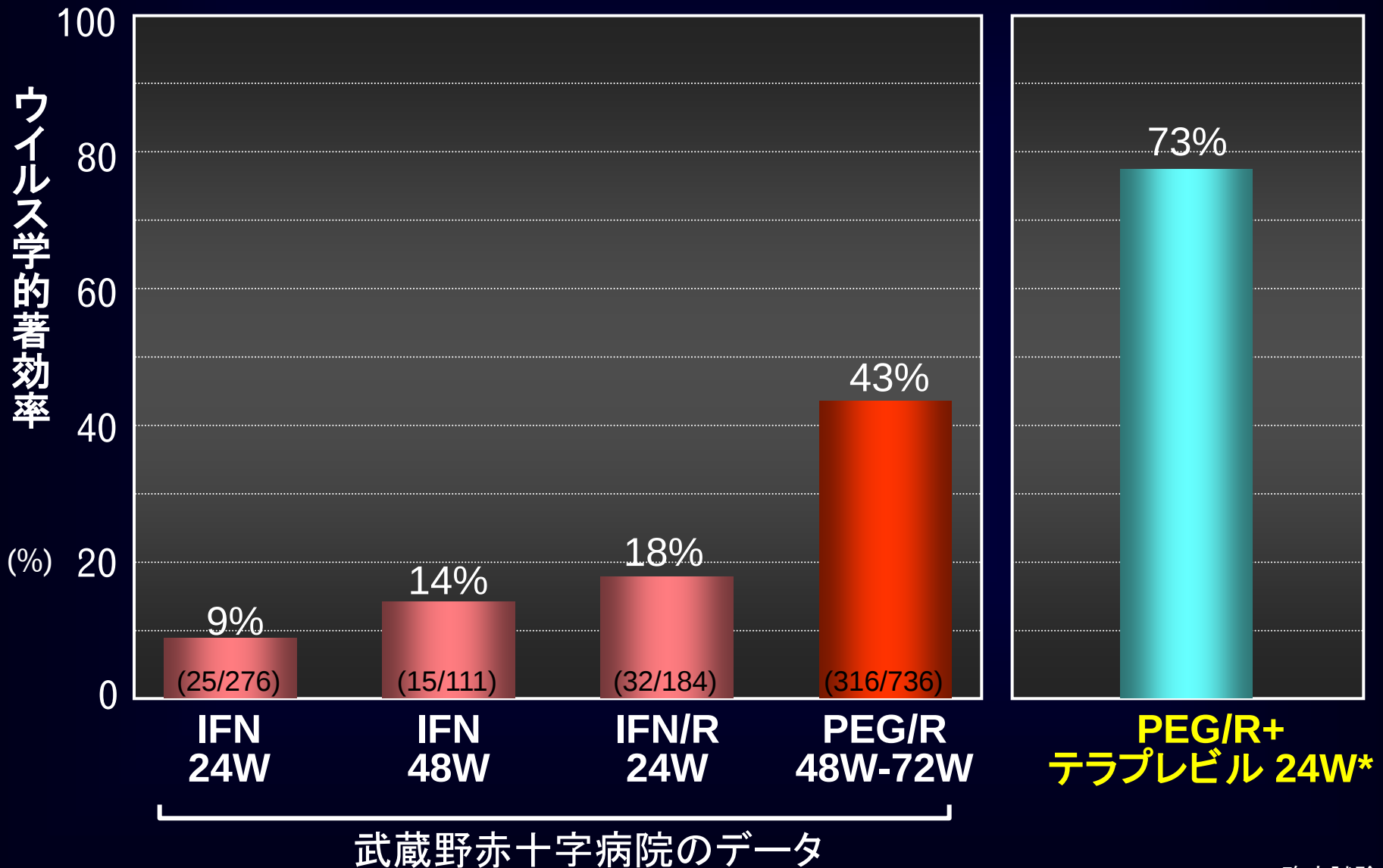


HCV直接阻害剤の作用機序



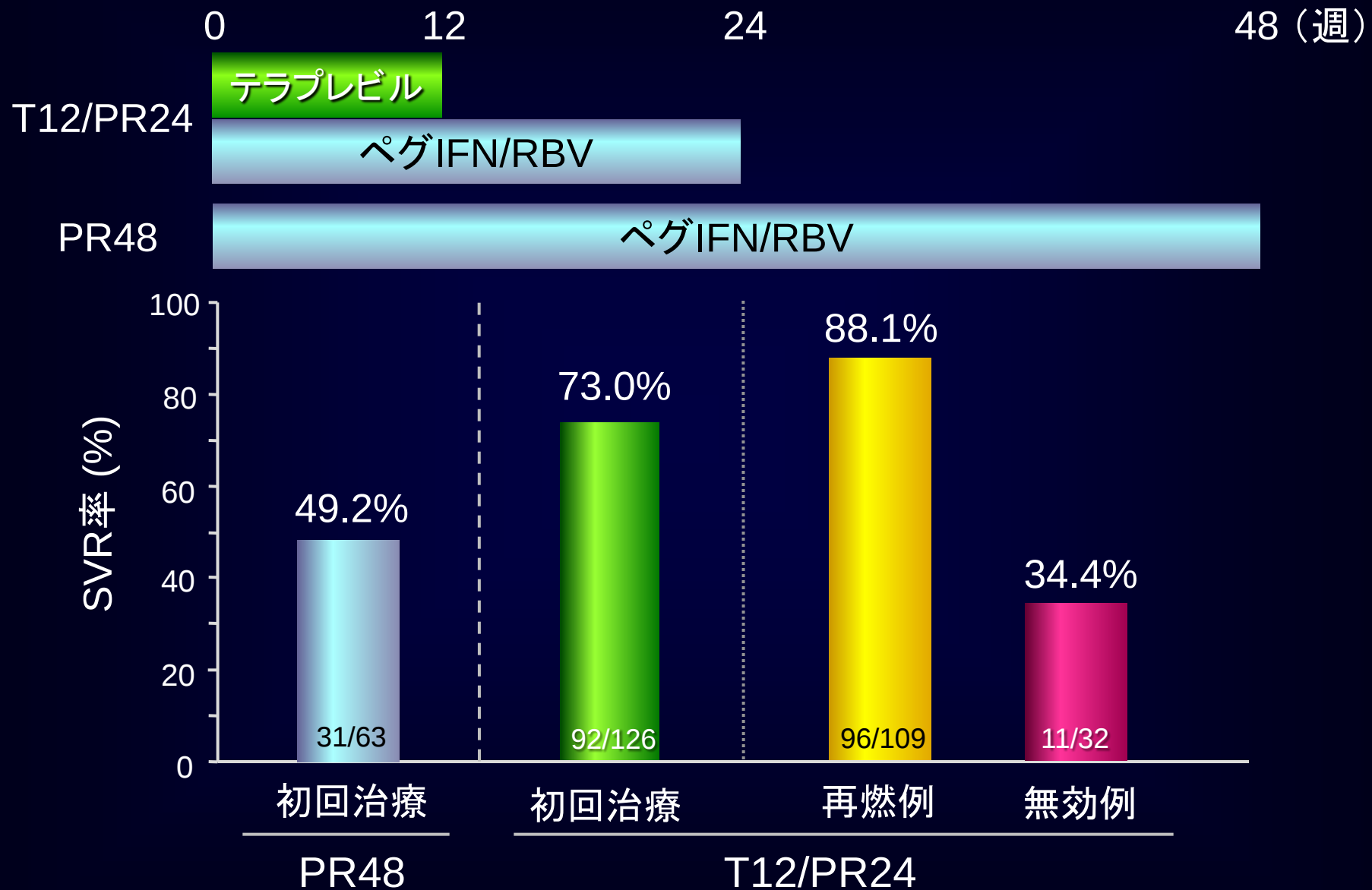
インターフェロン治療成績の変遷

遺伝子型1型高ウイルス量



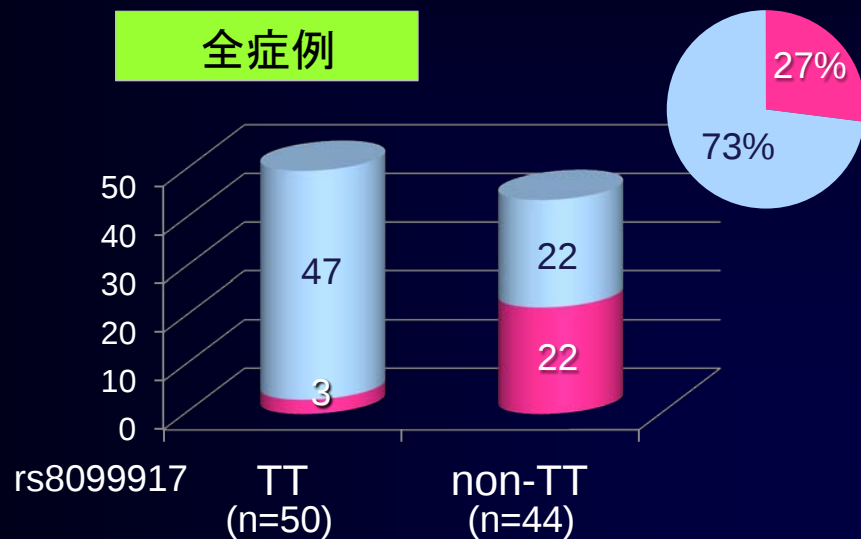
*臨床試験

国内PⅢ試験：テラプレビル/PEG/RBV併用療法SVR率

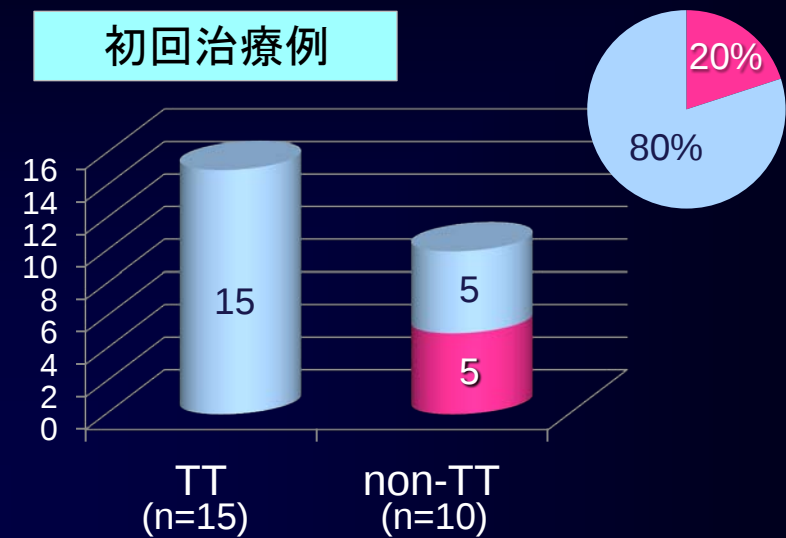


国内テラプレビル / ペグIFN/ RBV併用療法 IL28B遺伝子多型と前治療反応性によるSVR率

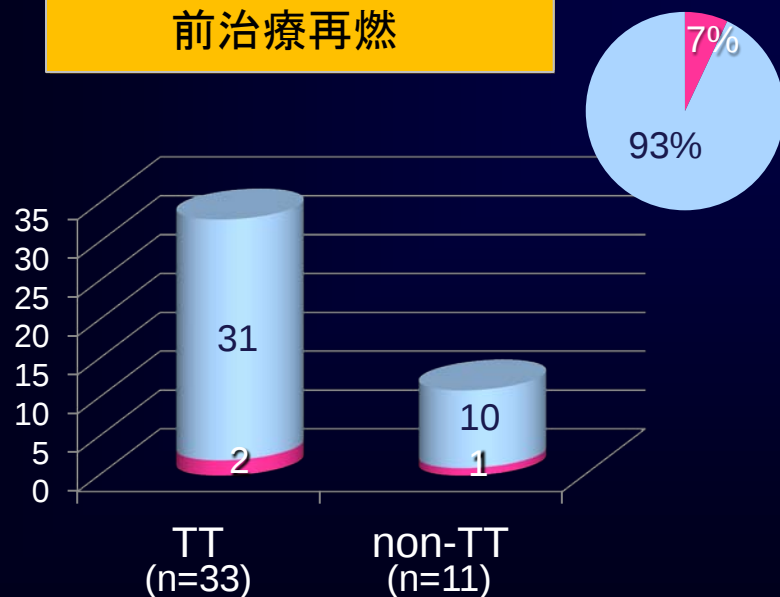
全症例



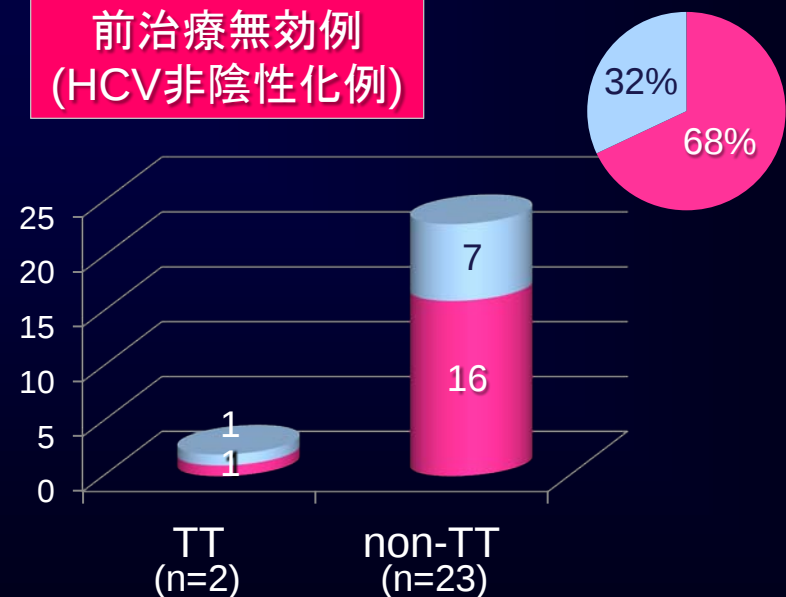
初回治療例



前治療再燃



前治療無効例
(HCV非陰性化例)

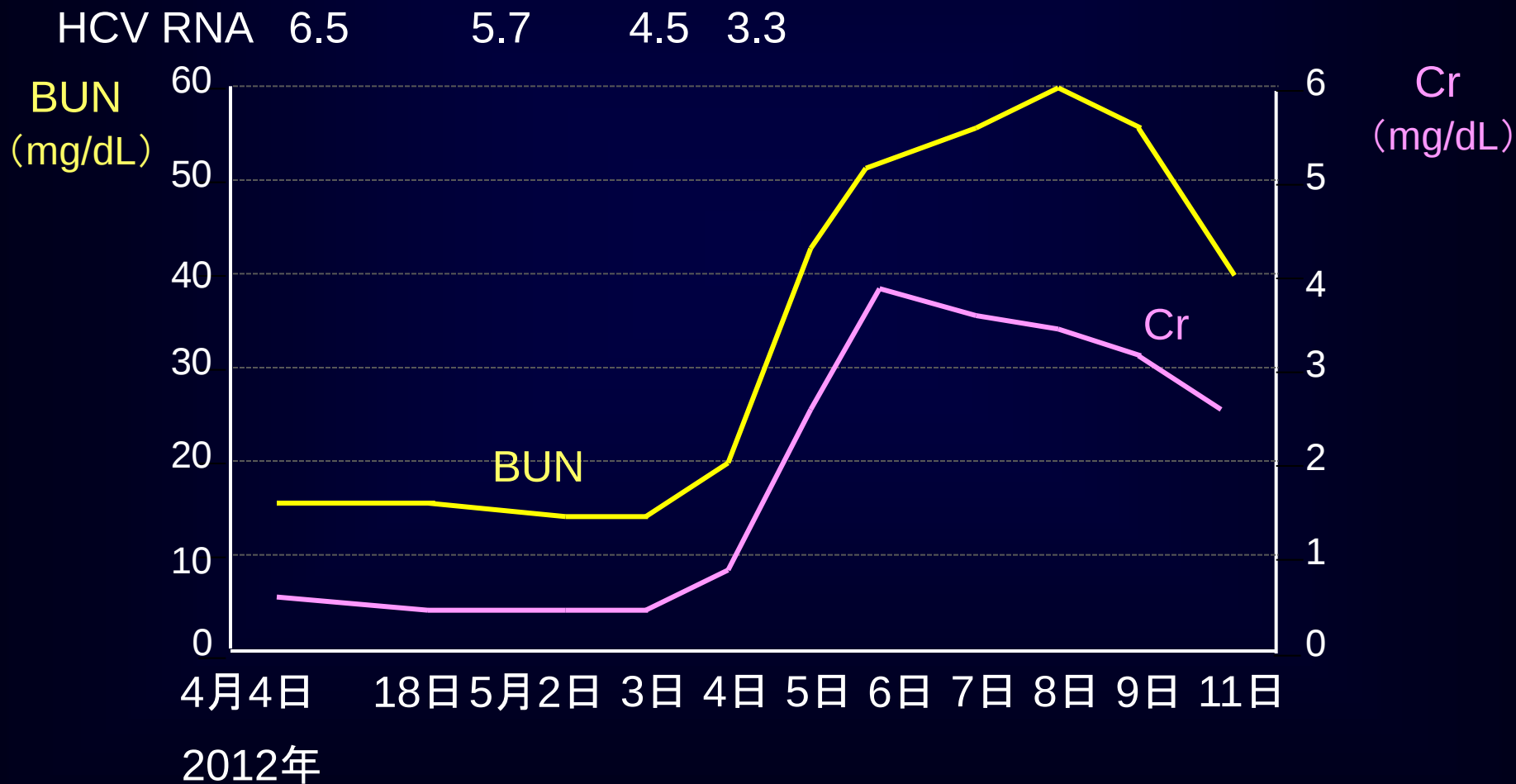


臨床経過 66歳、女性、C型慢性肝炎 A1,F2

テラプレビル1500mg

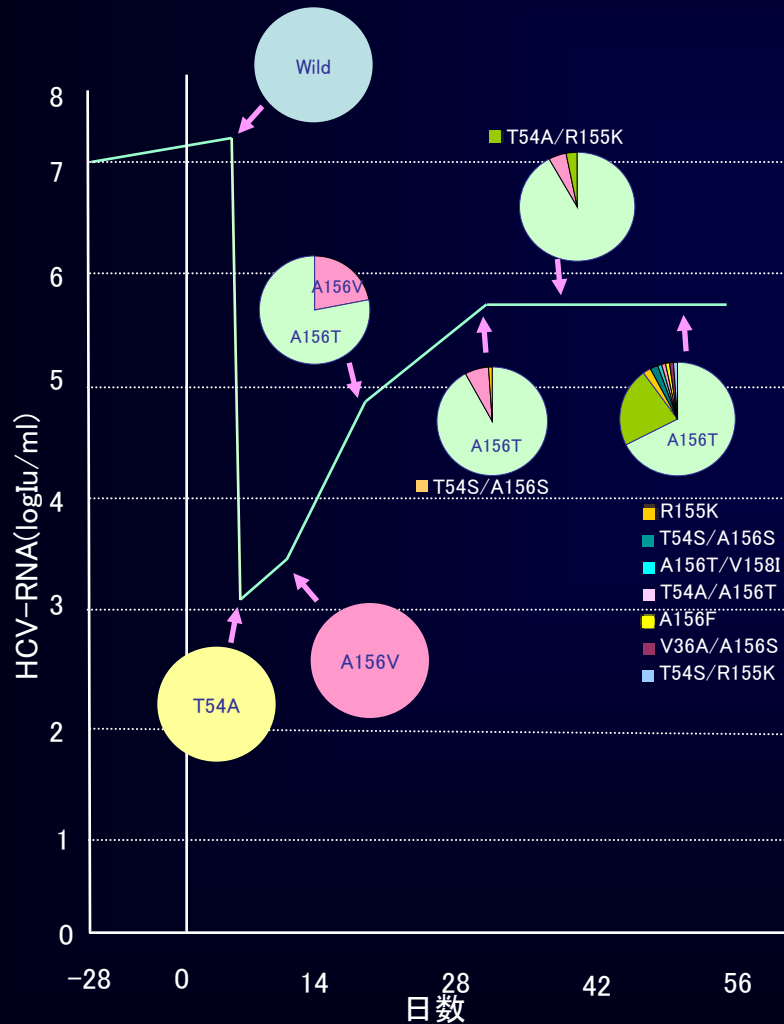
Peg-IFN α 2b 60 μ g

リバビリン400mg

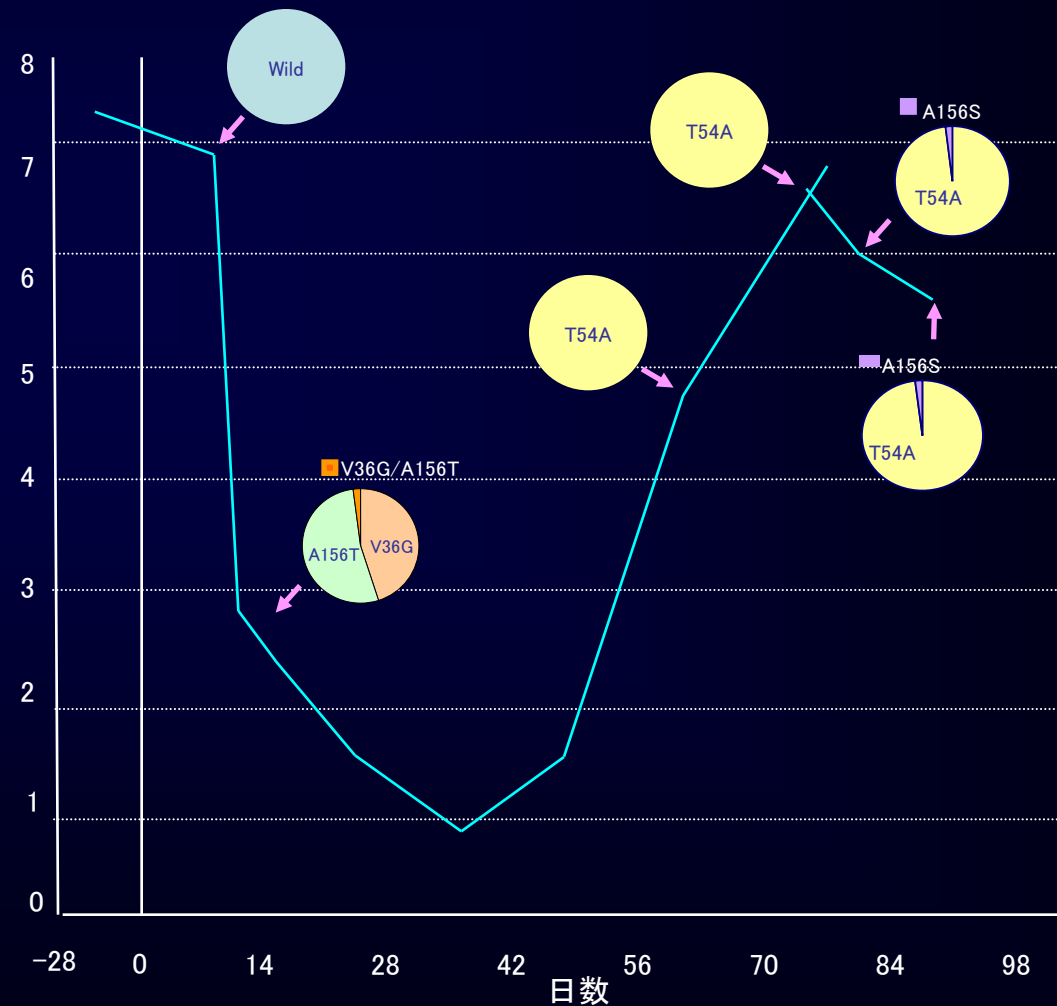


テラプレビル単独療法による HCV-RNA推移とNS3/4A領域の遺伝子変異

59M, G1b, 7.0log/mL, ISDR 0, c70/92: W/M
IL28B: TG, A1F1



64M, G1b, 7.2log/mL, ISDR 0, c70/92: W/M
IL28B: TT, A2F2



国内:前治療pegIFN/リバビリン無効例(15例)に対する テラプレビル/pegIFN α -2b/リバビリンの詳細

0 12 24 +4 +8 +12+24 (週) SVR率:26.7%

テラプレビル

PEG-IFN/RBV

9例変異株出現

	IL 28B	Core 70					mutation	治療効果
1	TG	W					—	SVR
2	TG	W					—	SVR
3	TG	W					—	SVR
4	TT	W					—	SVR
5	GG	W					耐性検出(-)	再燃
6	TG	M					耐性検出(-)	再燃
7	TG	M					V36A	再燃
8	TG	M					T54S	再燃
9	GG	M			中止		A156T	再燃(中止)
10	TG	W					A156S	ブレイクスルー
11	TG	M					T54A	ブレイクスルー
12	TG	M					T54S+R155K	ブレイクスルー
13	TG	M					A156S	ブレイクスルー
14	TG	M					T54S+A156S	無反応
15	TG	(1a)					V36M+R155K	無反応

無効例全体での変異率:60%(9/15)
非SVRでの変異率:82%(9/11)

NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の耐性変異

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macrocyclic)									
ITMN191 (macrocyclic)						*	*		
MK 7009						*			
TMC 435									
BI 201335									
MK5172 (macrocyclic)									
GS-9256 (macrocyclic)									
ABT 450									
BMS-791325 (macrocyclic)									

C型肝炎に対する主たる開発中の新薬(DAA/HTA)

DAA=Direct Acting antiviral Agents HTA=Host Targeting Agents

NS3/4A プロテアーゼ 阻害薬	NS5B ポリメラーゼ阻害薬		NS5A 阻害薬	Cyclophilin A miR-122 SR-B1
	核酸型 (NI)	非核酸型 (NNI)		
Telaprevir Boceprevir Simeprevir (TMC435) BI 201335 Vaniprevir (MK-7009) Narlaprevir Danoprevir Asunaprevir (BMS-650032) ABT-450 GS-9451 GS9256 MK-5172	Mericitabine IDX 184 GS-7977	Filibuvir Tegobuvir (GS-9190) Setrobuvir (ANA-598) ABT-072 ABT-333 BI 207127 IDX375 VX-222	Daclatasvir (BMS-790052) ABT-267 GS-5885 PPI-461	Alisporivir Miravirsen ITX-5061

Esperance A. K. Schaefer, Raymond T. Chung; GASTROENTEROLOGY 2012;142:1340-1350 改変
 Christoph Welsch et al.; Gut 2012;61(Suppl 1):i36-i46 改変

ゲノタイプ1: 初回治療 DAA/ペグIFN/リバビリン併用療法のSVR率

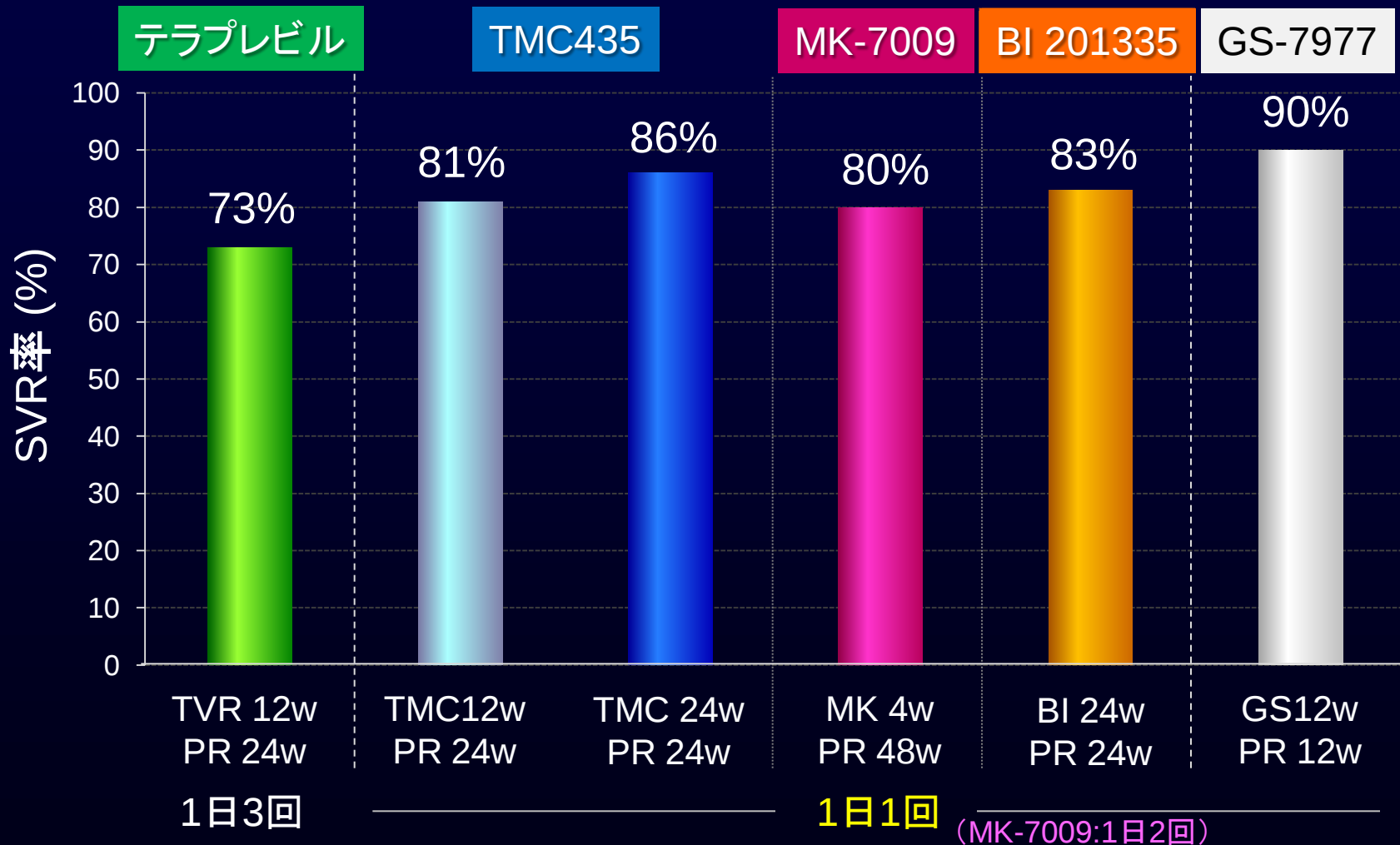
AASLD 2010-11, EASL2012

研究名: 第3相(日本), PILLAR, SILEN-C1, phase 2a, ATOMIC

第1世代
プロテアーゼ阻害薬

第2世代
プロテアーゼ阻害薬

ポリメラ - ゼ
阻害薬



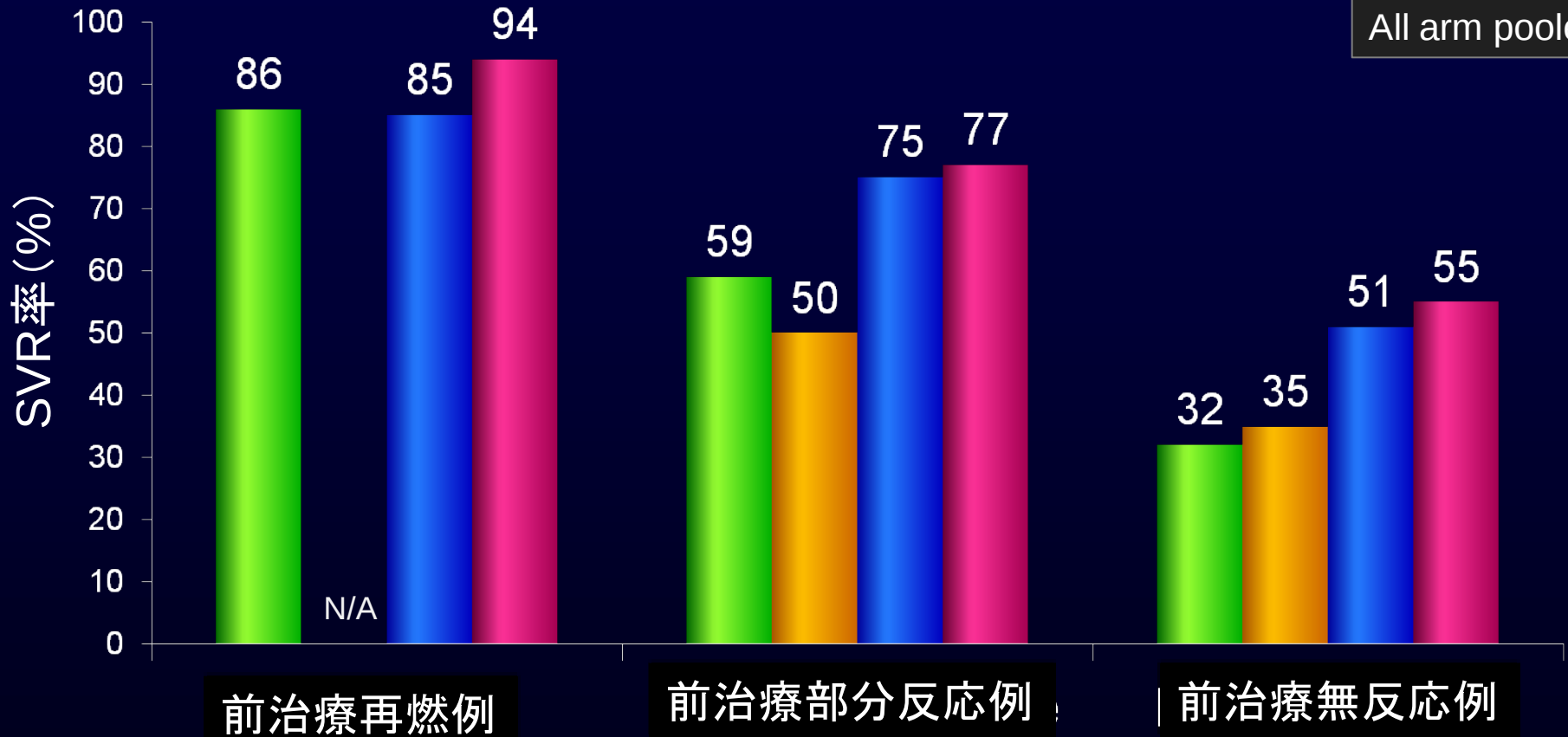
ゲノタイプ1:再治療 DAA/PEG/RBV併用療法のSVR率

AASLD 2011, EASL 2011-2012

研究名: *REALIZE*(TVR), *SILEN-C2*(BI201335), *ASPIRE*(TMC435), *P2b*(MK-7009)

■ テラプレビル ■ BI201335 ■ TMC435 ■ MK-7009

All arm pooled



再燃例: 治療中HCVRNA陰性化

部分反応例: 治療開始12週目にHCVRNAが1 / 100以下になるが消えない

無反応例: 治療開始12週目にHCV RNA が 1 / 100以下にならない

DAAs±リバビリン：インターフェロンなし

BMS-790052 (Daclatasvir)/BMS-650032 (Asunaprevir)

NS5A阻害薬

プロテアーゼ阻害薬

NS5A 阻害薬 BMS-790052(Daclatasvir) / NS3 プロテアーゼ阻害薬 BMS-650032(Asunaprevir)

対象: ゲノタイプ1b, HCV RNA > 5 Log IU/mL, PEG/RBV 無反応 または 不適/不耐例

無反応例

n=21

BMS-790052 60 mg QD+
BMS-650032 600 mg BID

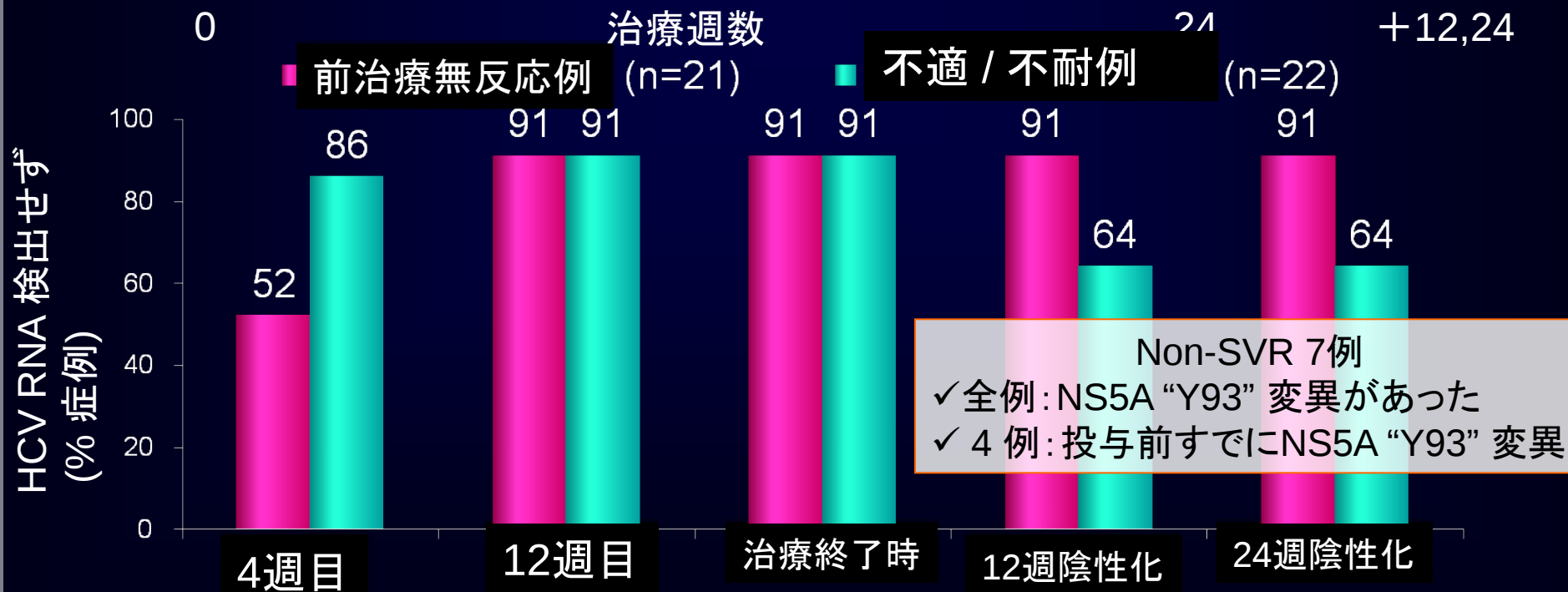
経過観察

不適/不耐例

n=22

BMS-790052 60 mg QD+
BMS-650032 600 mg BID

経過観察



Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b

DAAs製剤に治療歴のないgenotype 1b症例における NS3プロテアーゼ領域/NS5A領域での耐性変異

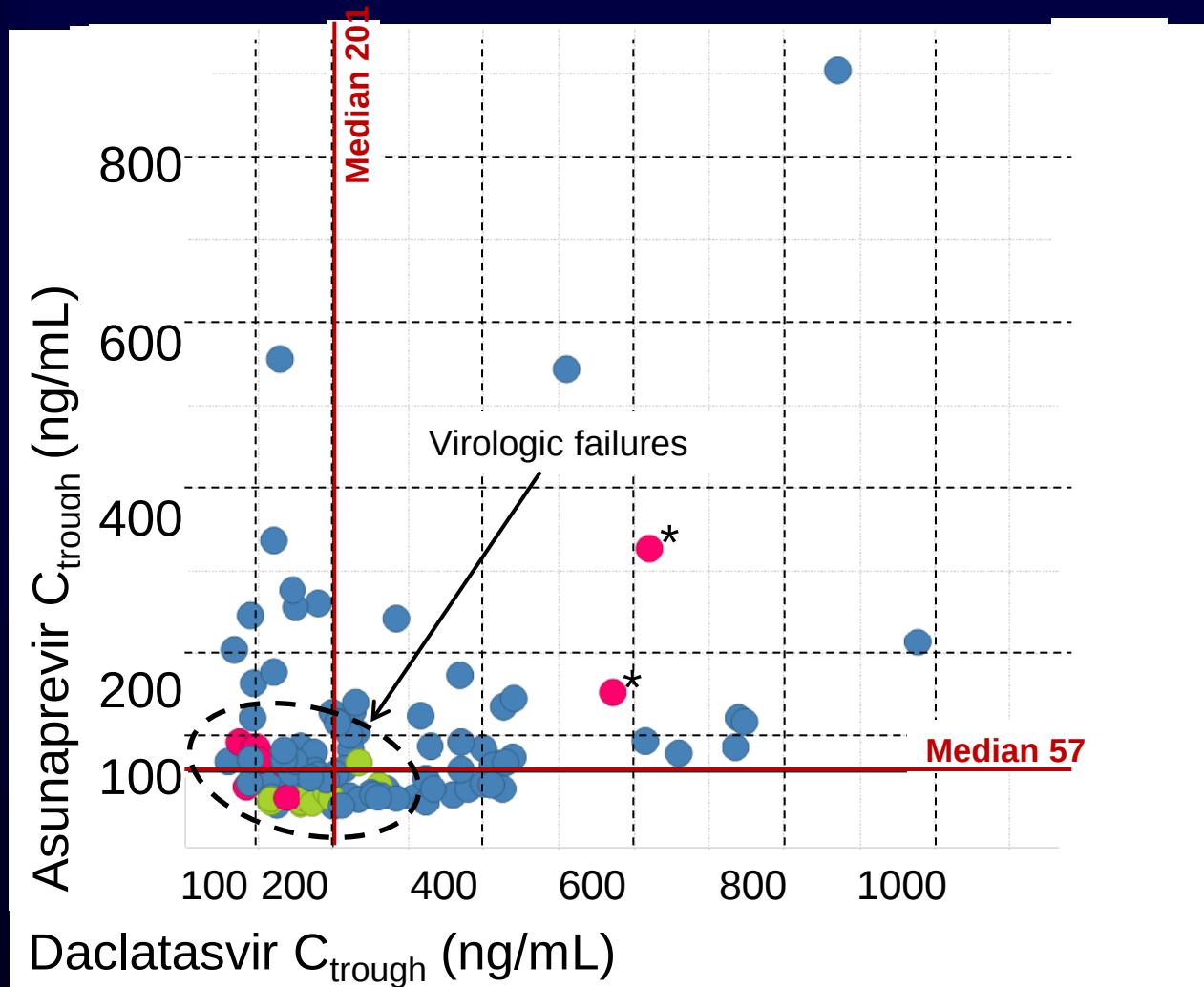
NS5A領域

Substitutions	This study (<i>n</i> = 294) <i>n</i> (%)	Database ^a (<i>n</i> = 1796) <i>n</i> (%) European HCV database
L31M	8 (2.7%)	68 (3.8%)
L31V	0	38 (2.1%)
Y93H	24 (8.2%)	149 (8.3%)
Y93H/L31M	1 (0.3%)	Unknown
Total	33 (11.2%)	255 (14.2%)

NS3プロテアーゼ領域

Substitutions	This study (<i>n</i> = 307) <i>n</i> (%)	Database ^a (<i>n</i> = 400) <i>n</i> (%) Genbank
V36A	1 (0.3%)	1 (0.3%) France, Spain
T54A	0	1 (0.3%) Germany, USA
T54S	10 (3.3%)	5 (1.2%)
V55A	0	1 (0.3%)
Q80R	2 (0.7%)	16 (4.0%)
A156T	0	1 (0.3%)
D168E	2 (0.7%)	2 (0.5%)
V170A	0	2 (0.5%)
Total	15 (4.9%)	29 (7.3%)

Asunaprevirと Dacratasvirの血中濃度と ウイルス反応



- SVR
- 再燃
- ブレイクスルー

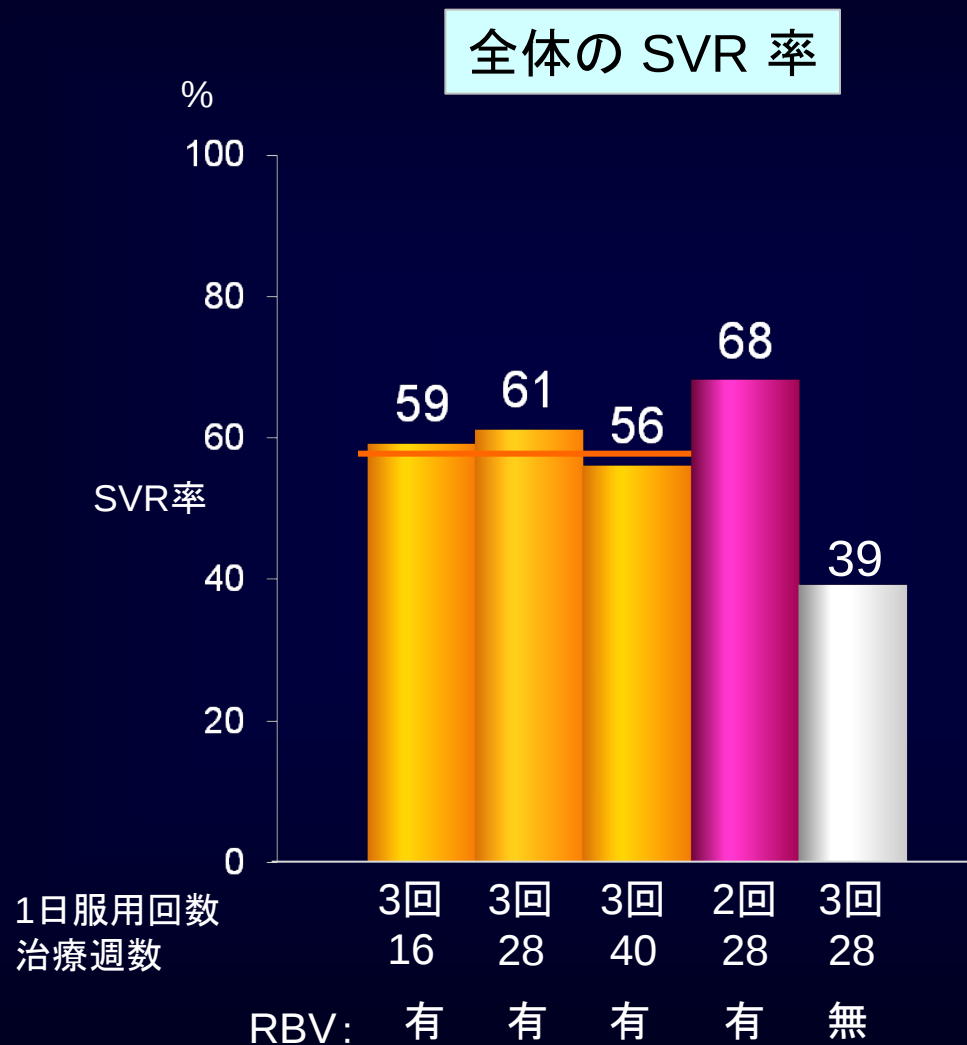
*個々の症例の血中濃度

- 治癒しなかった例では、両剤の血中濃度が低かった。

**インターフェロンなしだと
薬剤耐性変異が効果に影響する。**

SOUND-C2 研究 SVR率 インターフェロンなし

BI 201335(プロテアーゼ阻害薬)/ BI 207127(ポリメラ - ゼ阻害薬)±RBV,



Co-Pilot 試験: ABT-450/r + ABT-333 + リバビリン

“1型初回と無効例”

1型初回治療

81% 1a型

19例

ABT-450/r 250/100mg + ABT-333 400mg + リバビリン

Follow-up

95%
SVR12

14例

ABT-450/r 150/100mg + ABT-333 400mg + リバビリン

Follow-up

93%
SVR12

1 型、無効例

無反応 または 部分反応

n=17

ABT-450/r 150/100mg + ABT-333 400mg + リバビリン

Follow-up

47%
SVR12

6 無反応
11 部分反応

3/6 無反応
5/11 部分反応

0

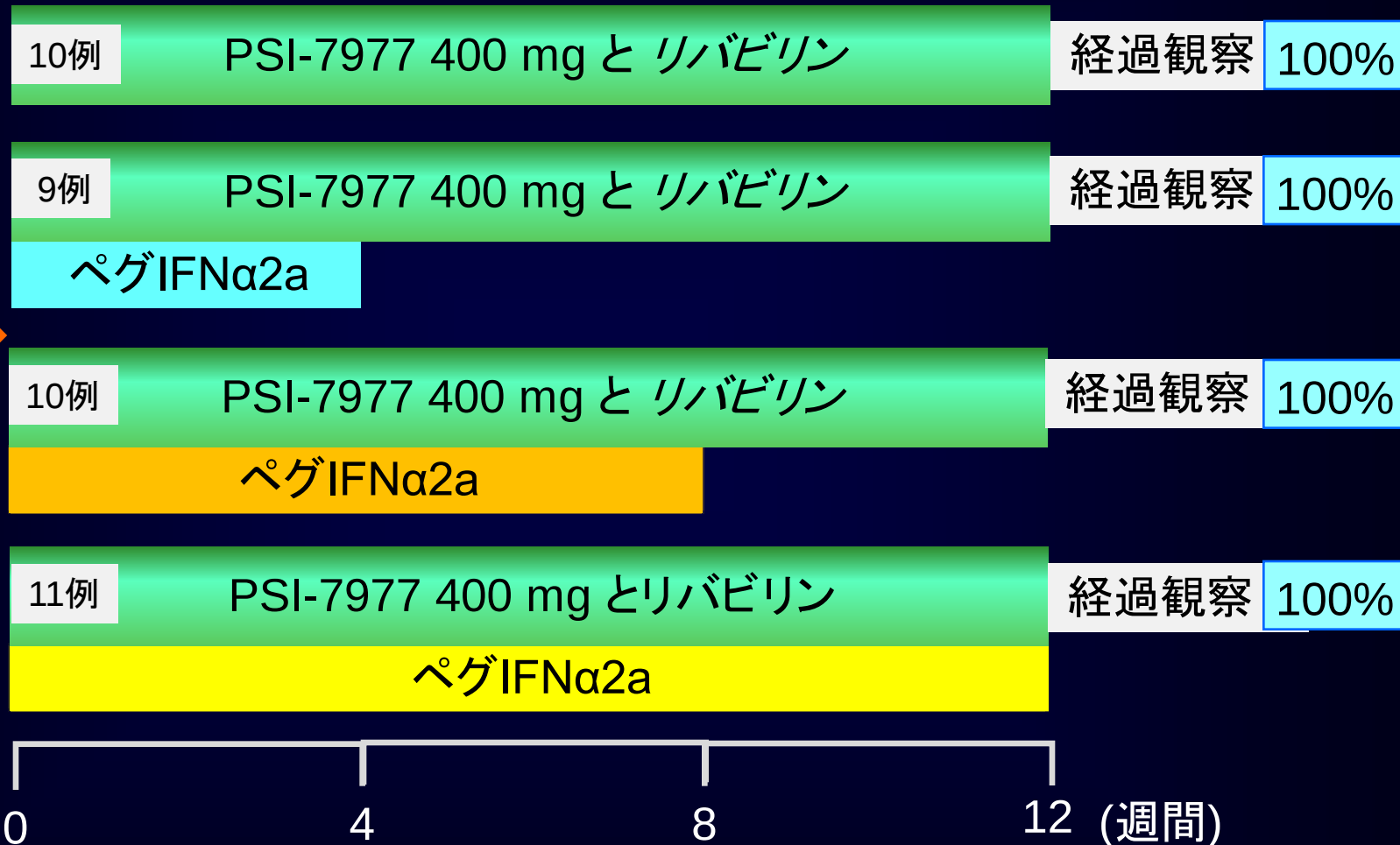
治療週数

12

PSI-7977(ポリメラ - ゼ障害薬) + リバビリן ± ペグIFN α -2a 初回治療2型/3型 インターフェロンなし

SVR12,24

2型/3型,
初回治療, 肝硬変なし,
n=40



無作為化(IL28B とゲノタイプで層別化)

Gane et al, AASLD 2011, oral (34)

薬物代謝(相互作用)

Daclatasvir + Asunaprevir

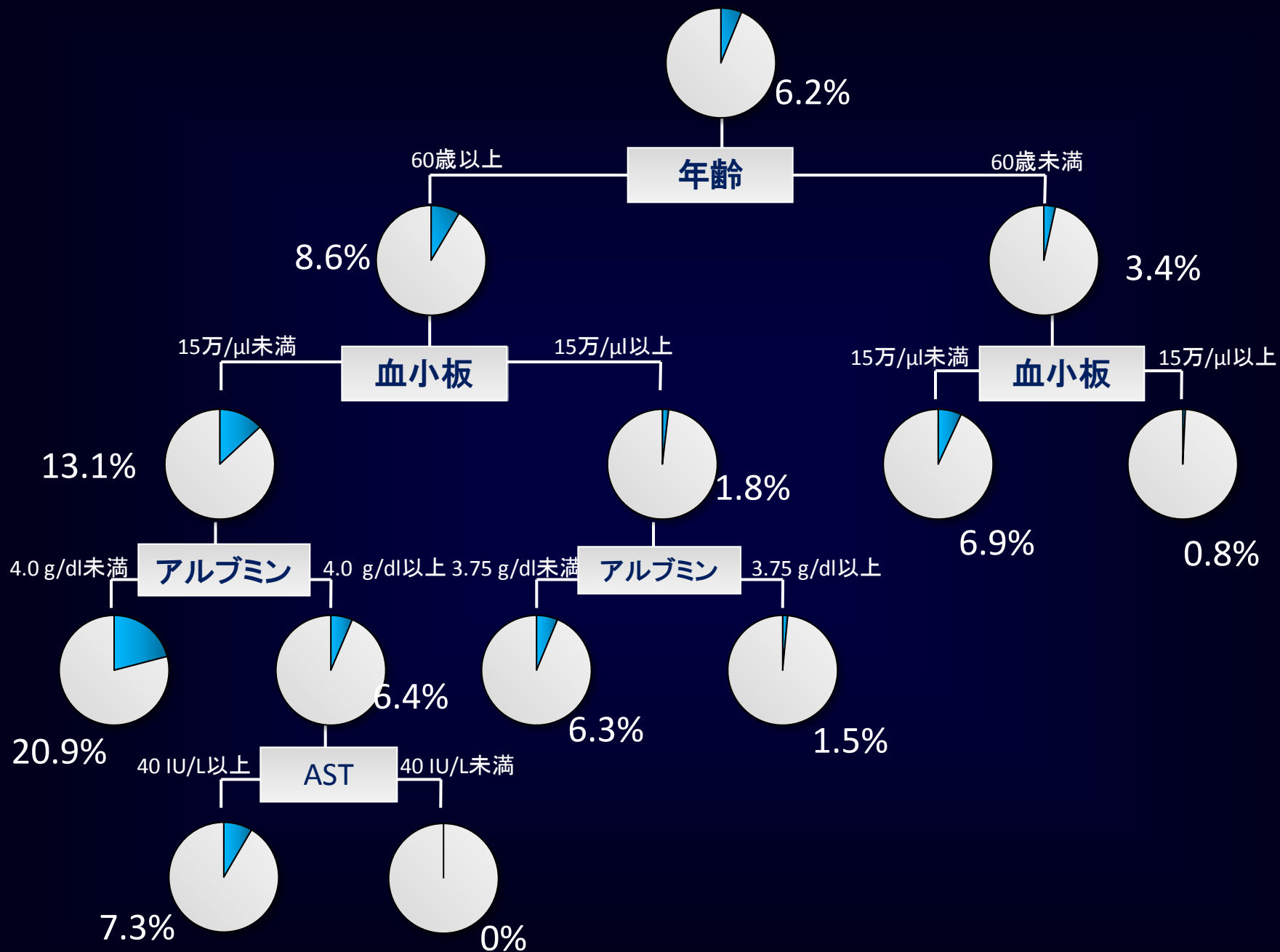
Daclatasvir ↑ + Telaprevir

Daclatasvir ↑ + TMC 435

Drug—Drug interactionが大きな問題

Cooper C. Hepatitis C treatment highlights from the 2011 American association for the study of liver disease meeting. CID 2012; 55:418-425.

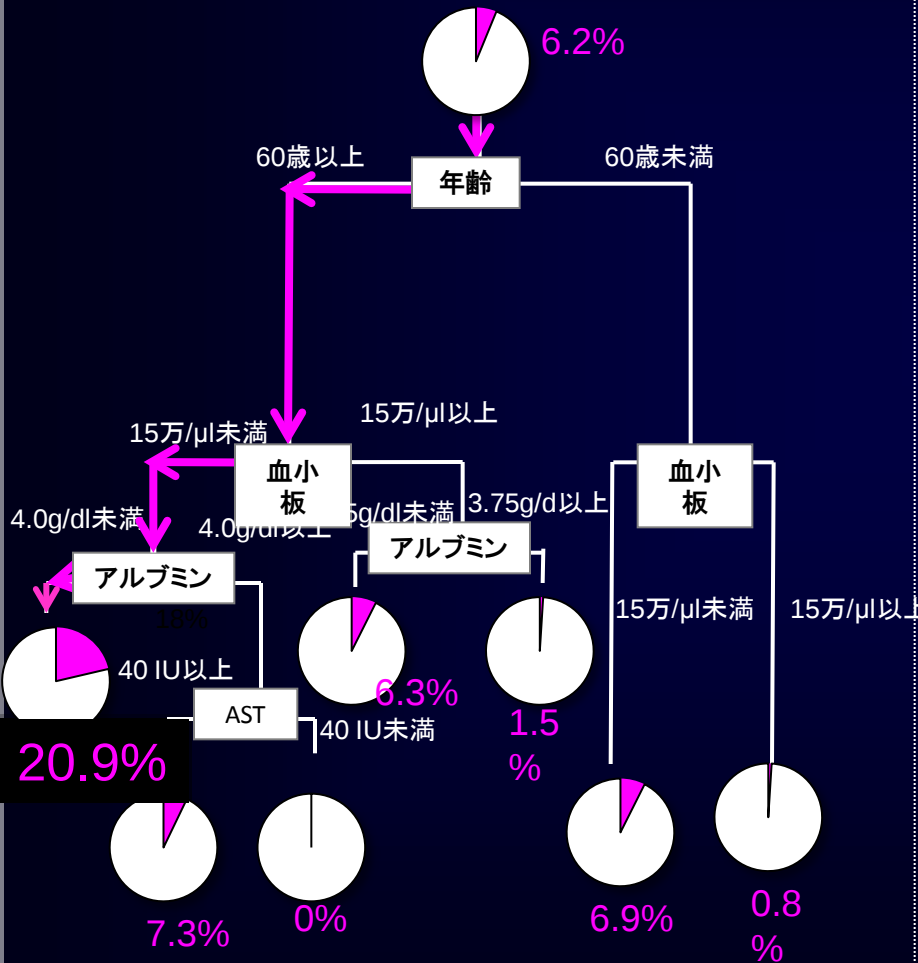
自然経過で5年以内の肝発癌リスク



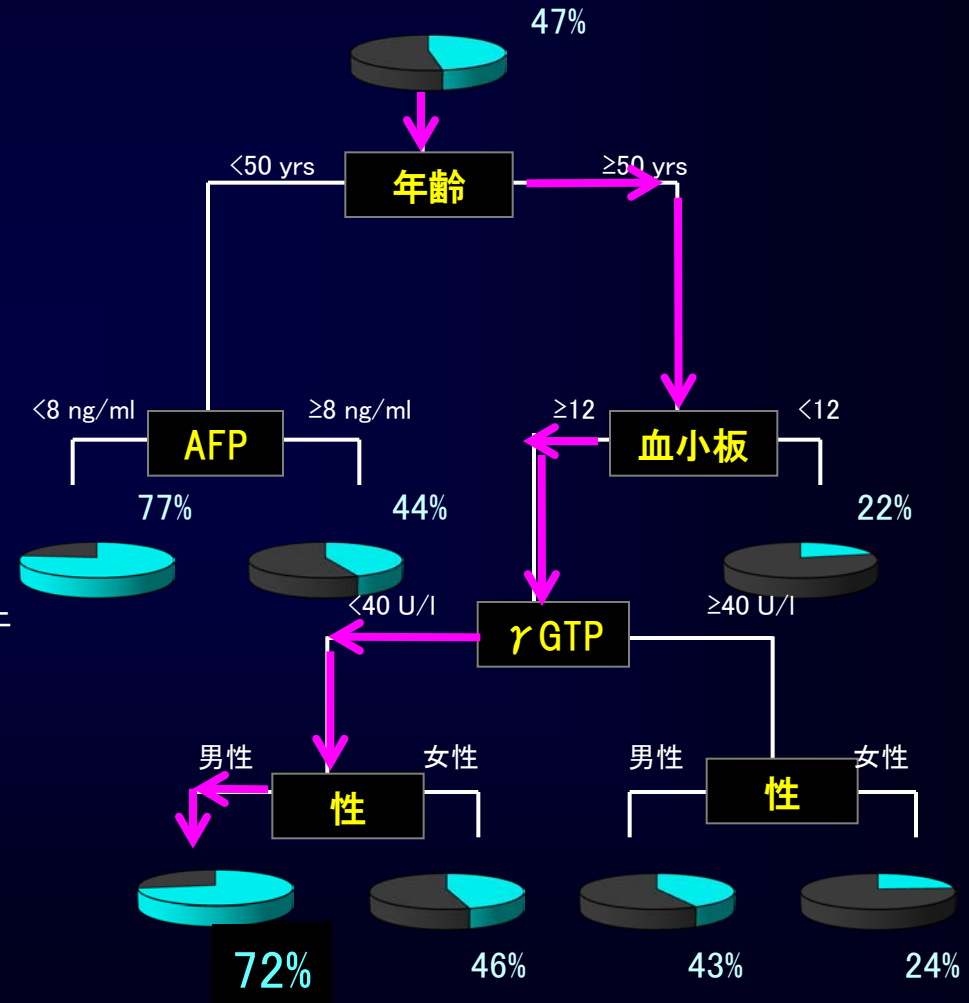
発癌と治療効果予測モデルの臨床応用

症例: 60歳、男性、Genotype1b、HCV RNA 6.5 log cp/ml
 Plt 14.7万、Alb 3.6 g/dl、AST 46 IU/L、GGT 34 IU/L

5年以内発癌予測モデル



一般検査によるSVR予測モデル



**どの薬剤で、いつ治療するのが
専門医の重要な役割となる。**

