

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

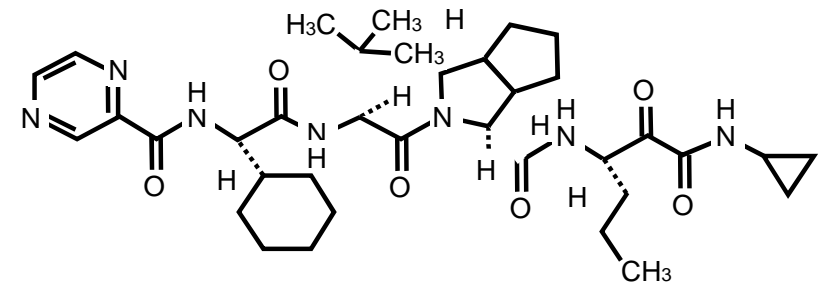
プロテアーゼ阻害剤の構造式による分類

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

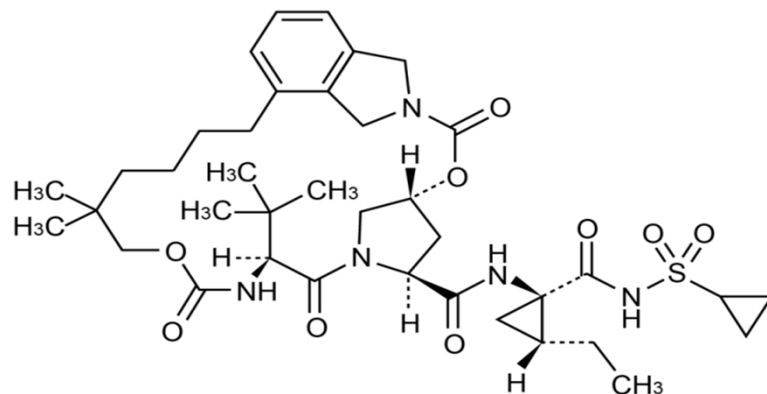
テラプレビルの構造式



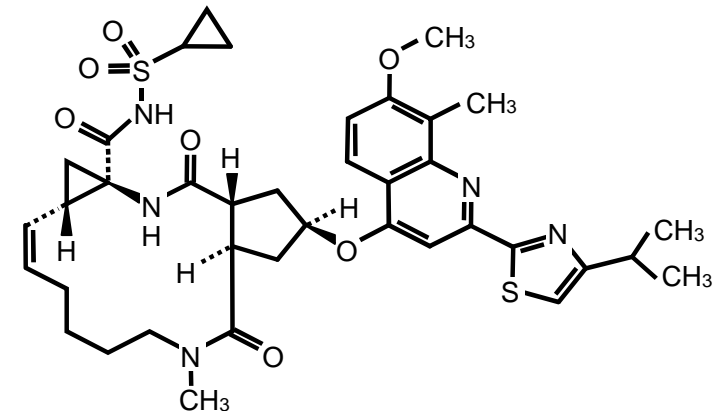
第二世代のプロテアーゼ阻害剤

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

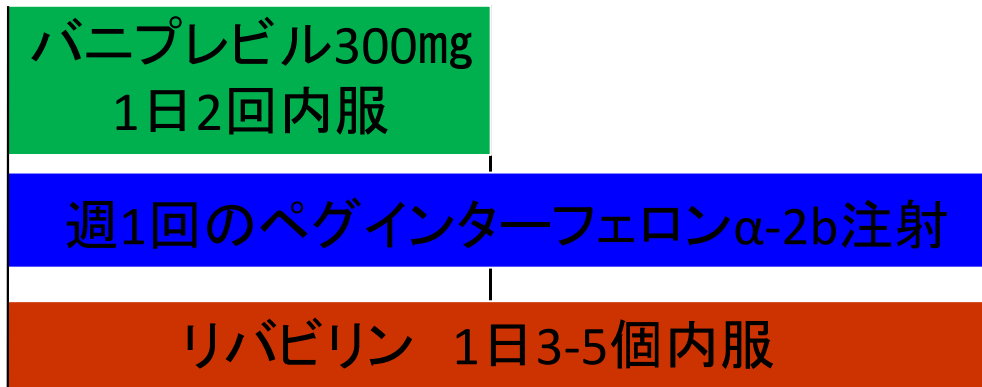


バニプレビル国内第Ⅲ相試験

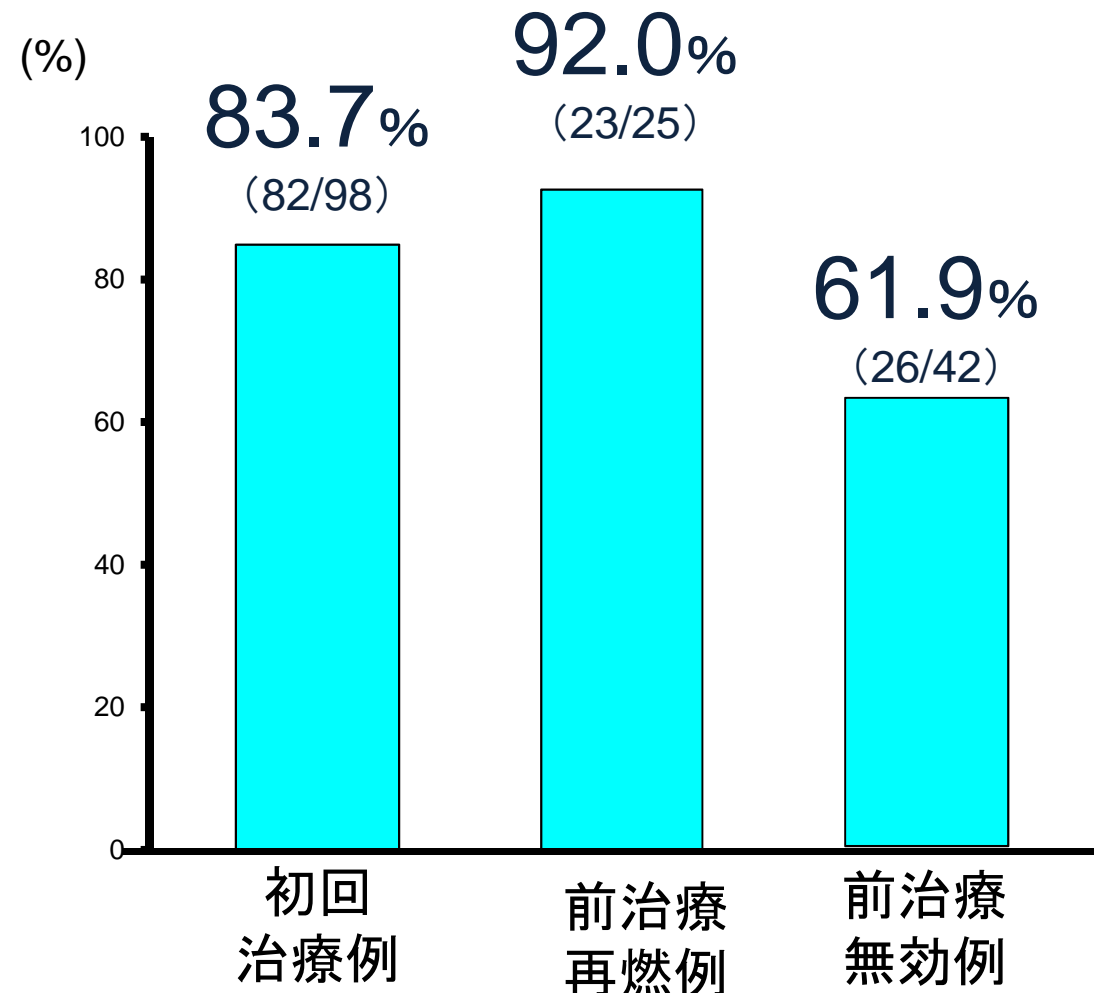
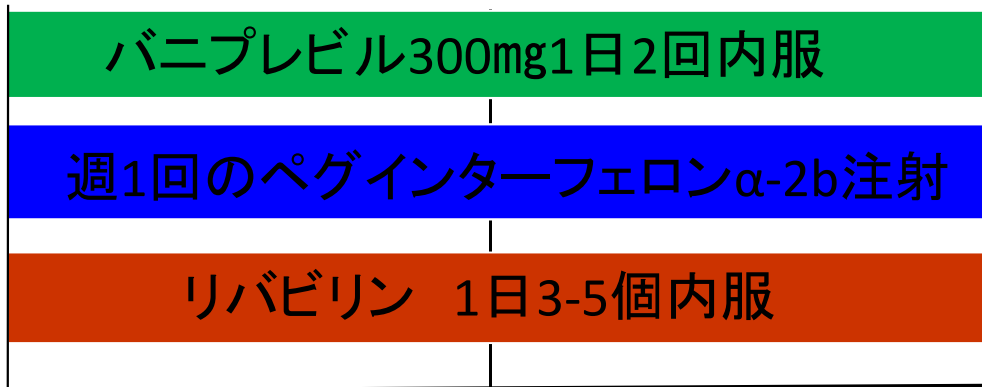
治療法

著効率 (SVR24率)

初回治療、再燃例



前治療無効例



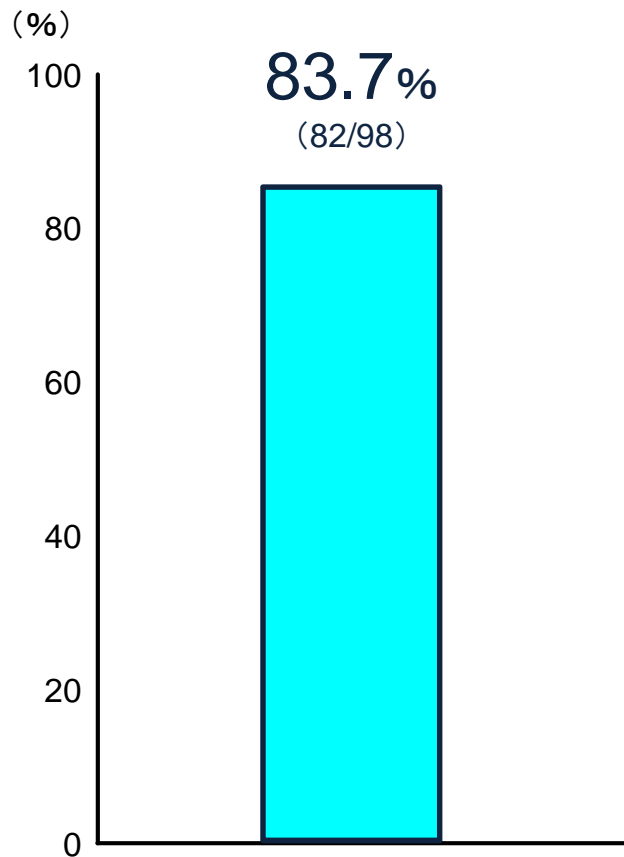
0

12

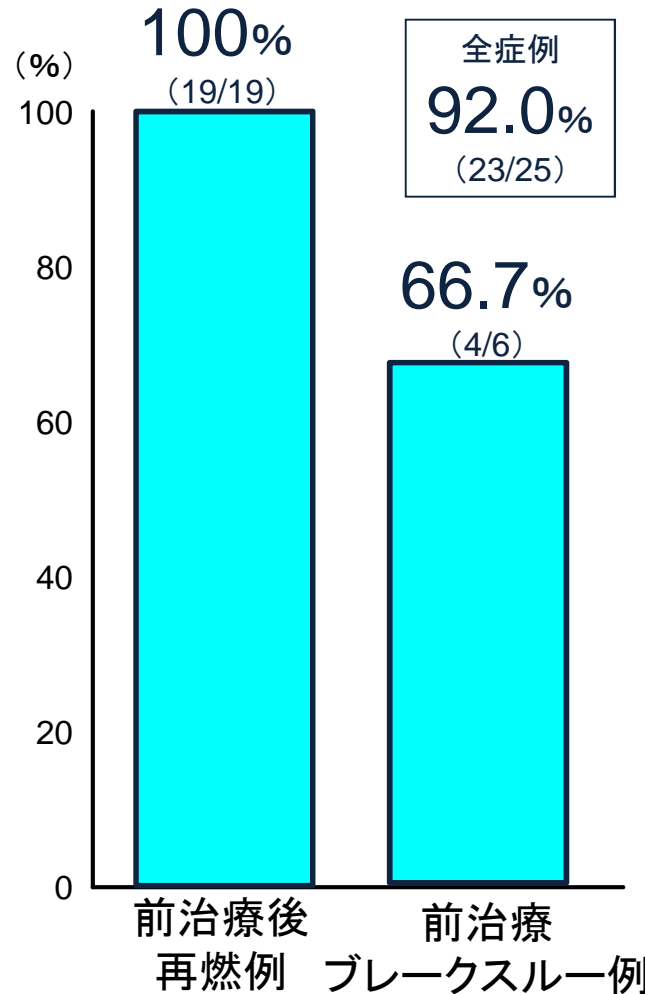
24(週)

バニプレビル国内第Ⅲ相試験 著効率(SVR24率)

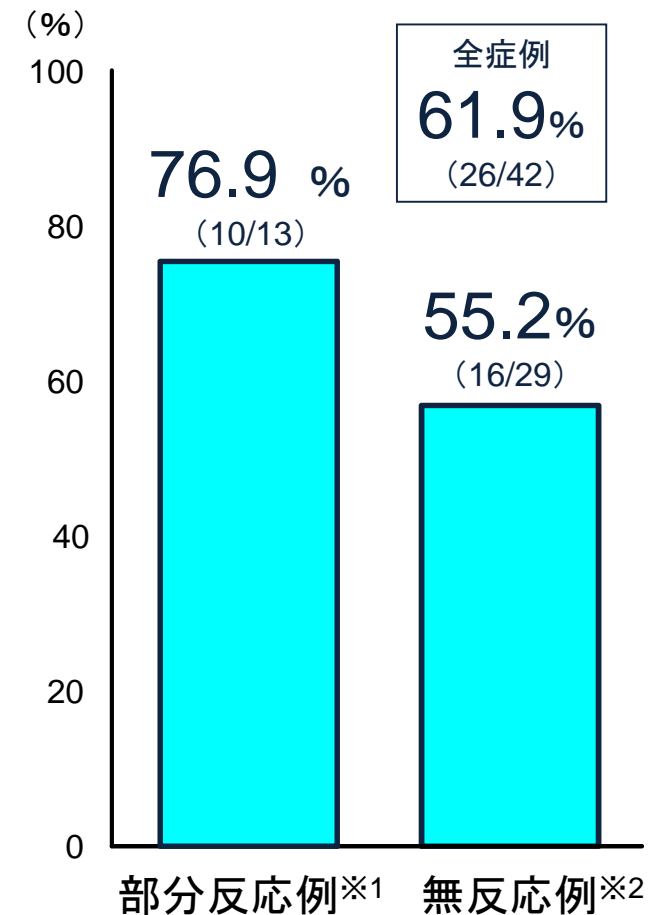
初回治療例



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

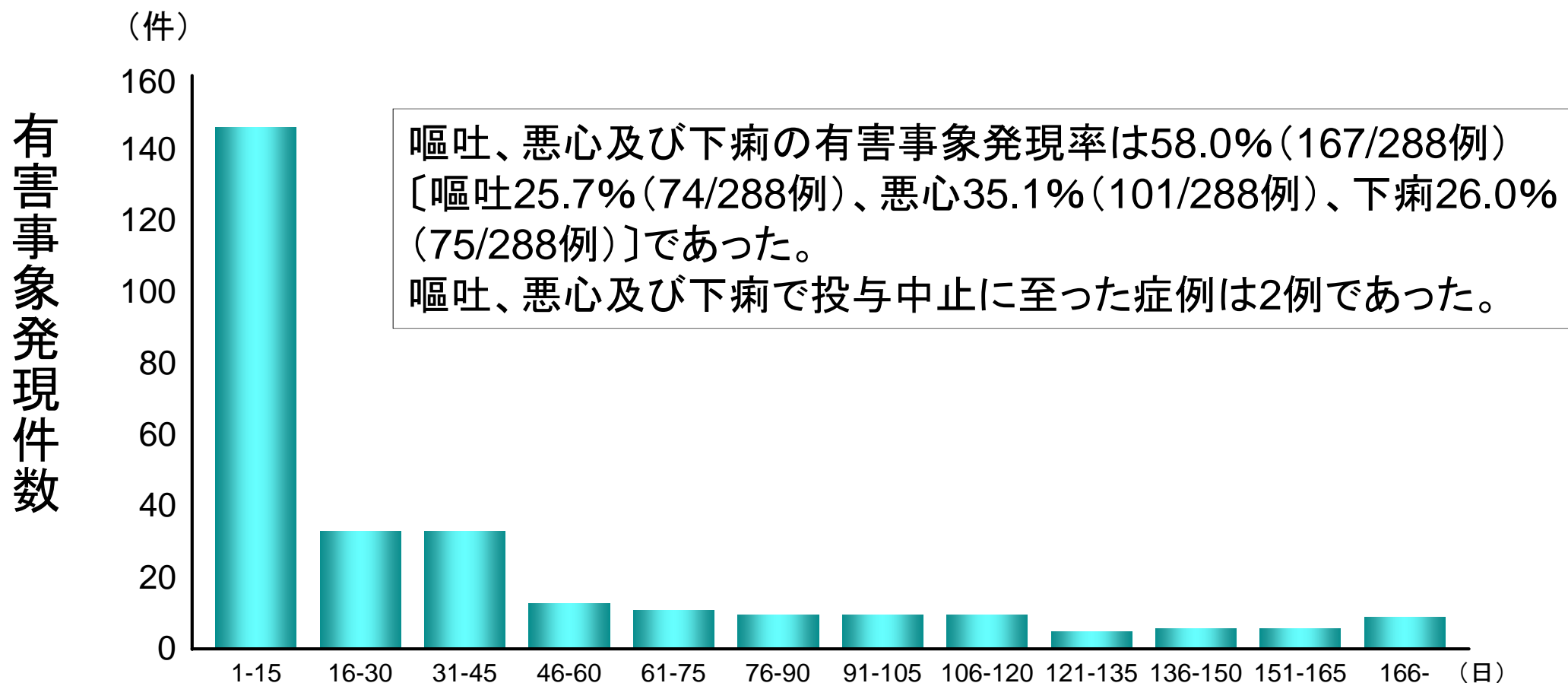
いずれかの群で発現率30%以上の副作用

| | 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 (%)

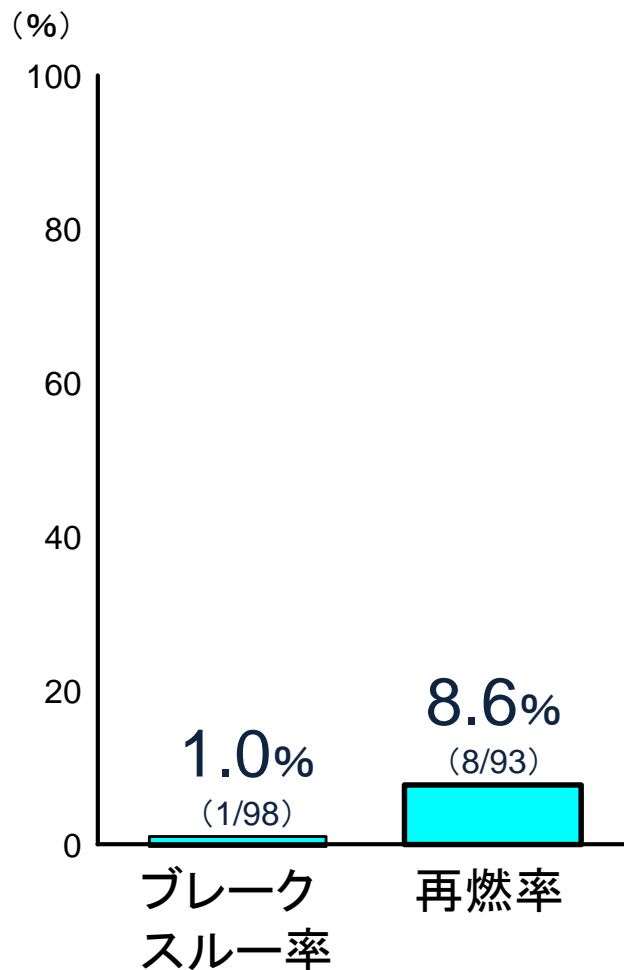
バニプレビル国内第Ⅲ相試験

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

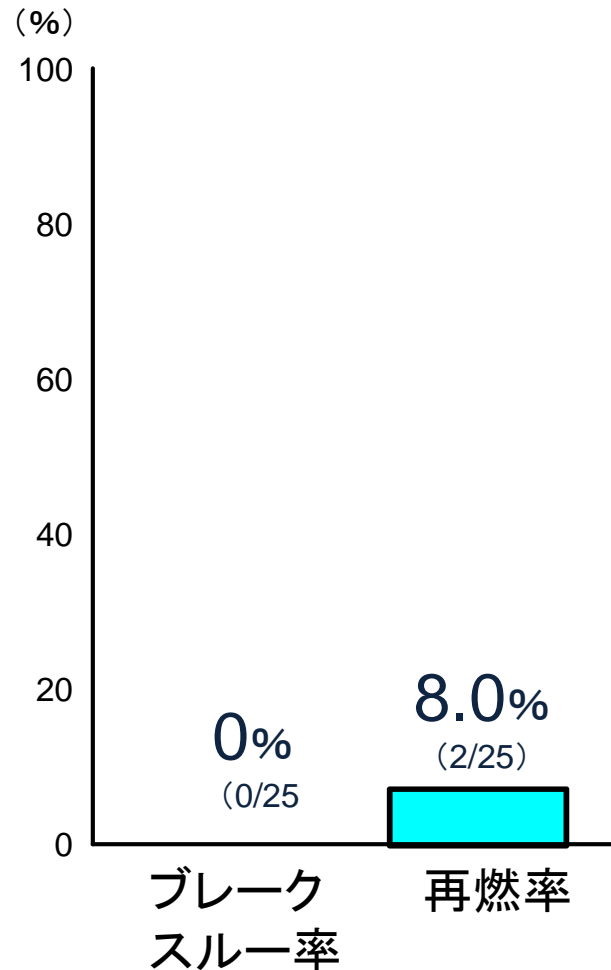


バニプレビル国内第Ⅲ相試験 ブレークスルー率、再燃率

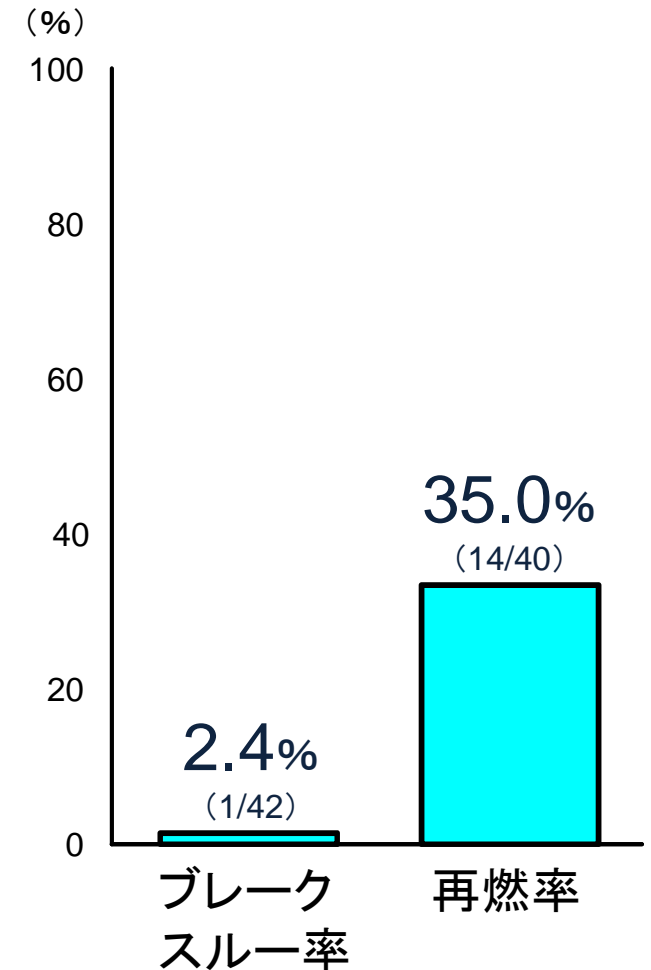
初回治療例



前治療再燃例



前治療無効例



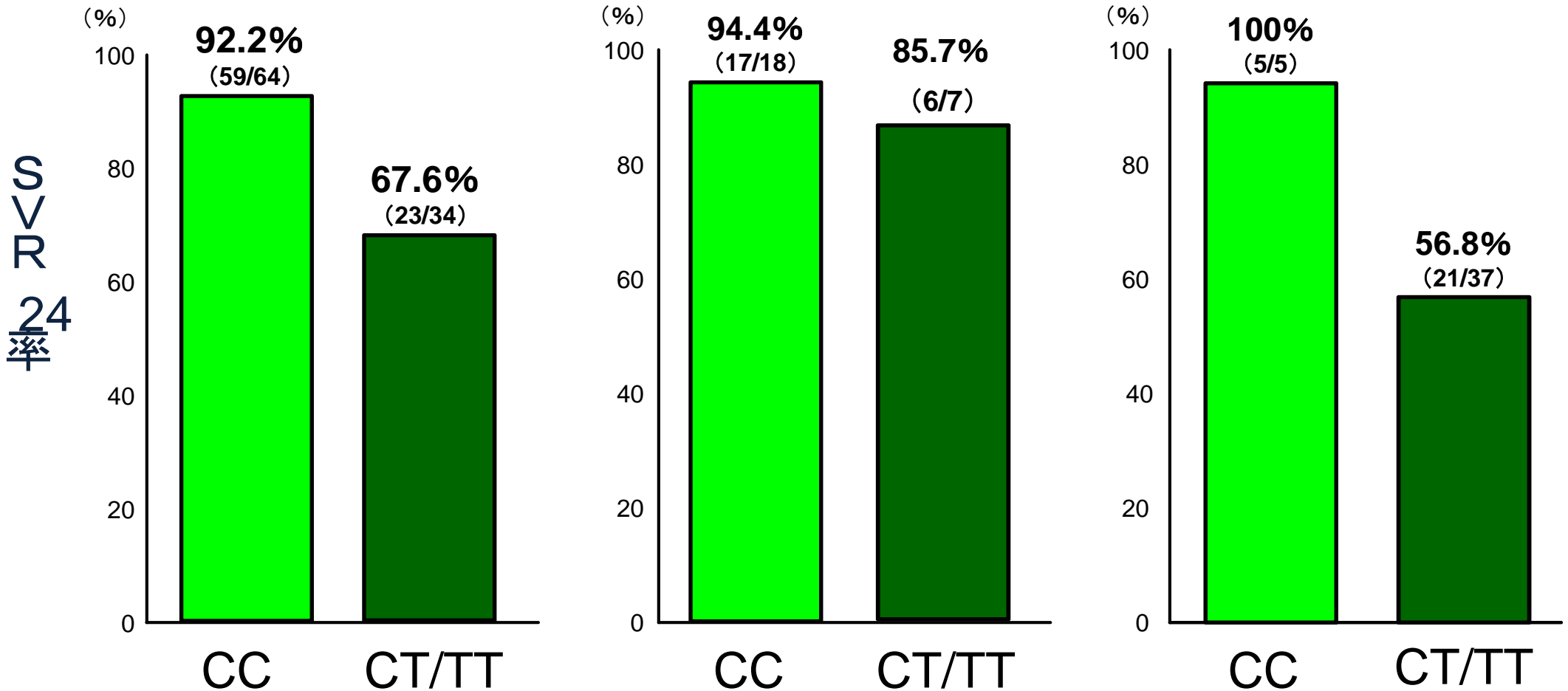
バニプレビル国内第Ⅲ相試験

IL28B(rs12979860)別

初回治療例

前治療再燃例

前治療無効例

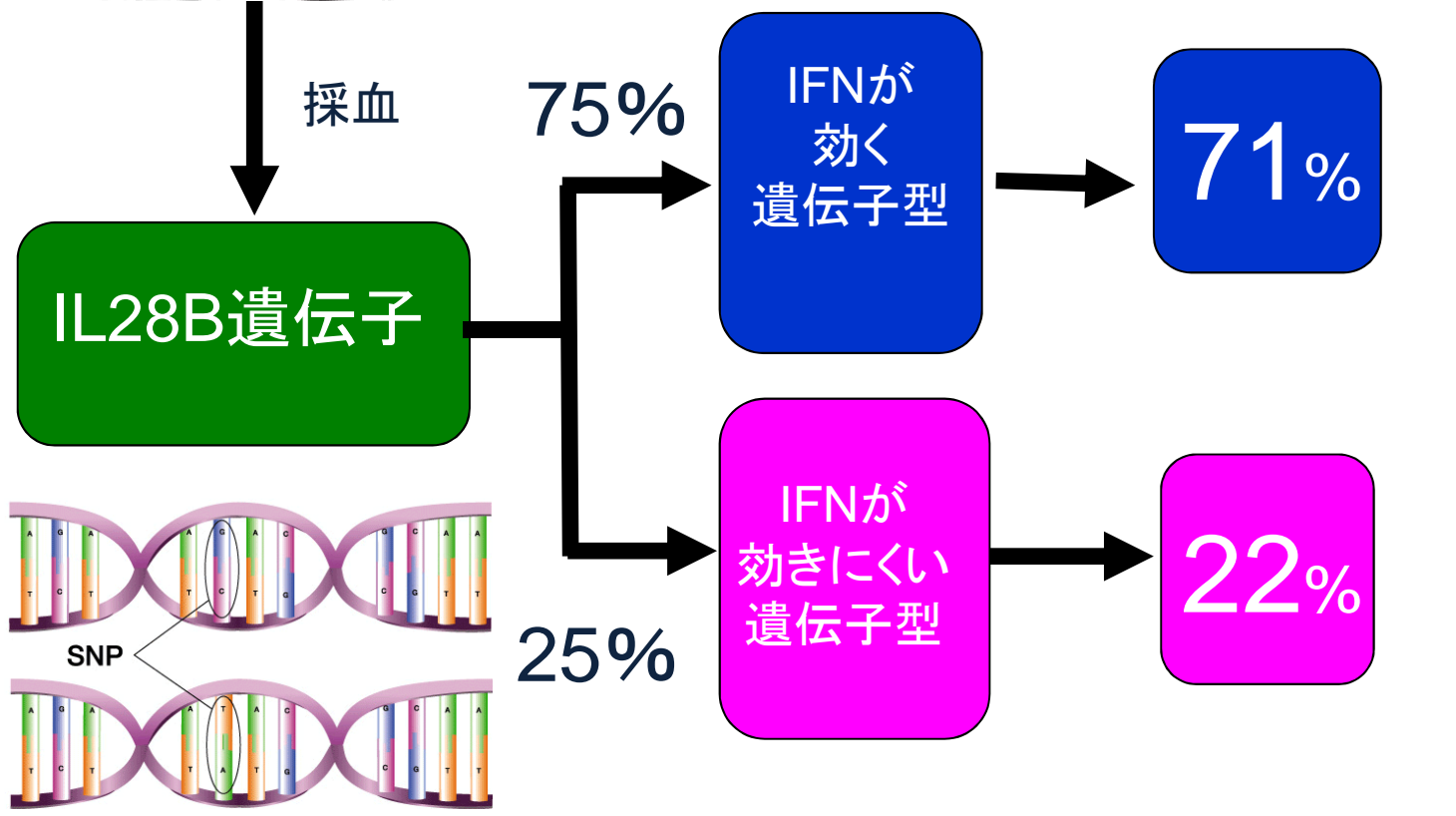


バニプレビル国内第Ⅲ相試験のまとめ

- ▶ 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



ペグインターフェロン
/リバビリン

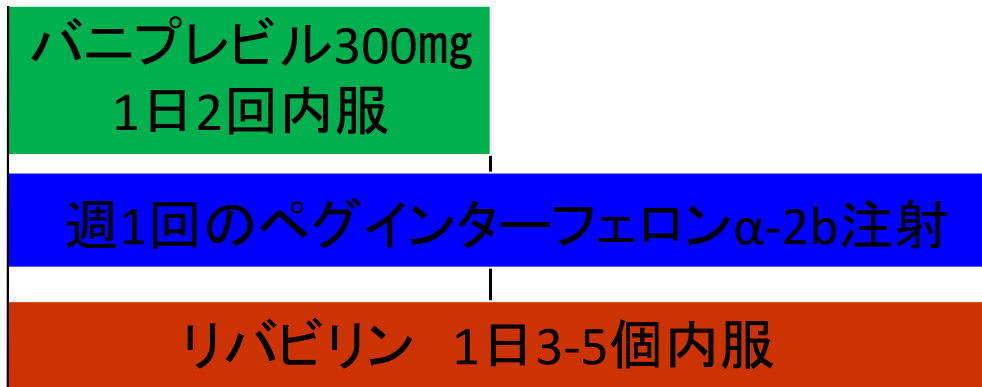
バニプレビル3剤

| 初回 治療例 | 前治療 再燃例 | 前治療 無効例 |
|-----------|------------|------------|
| 92% | 94% | 100% |
| 68% | 86% | 57% |

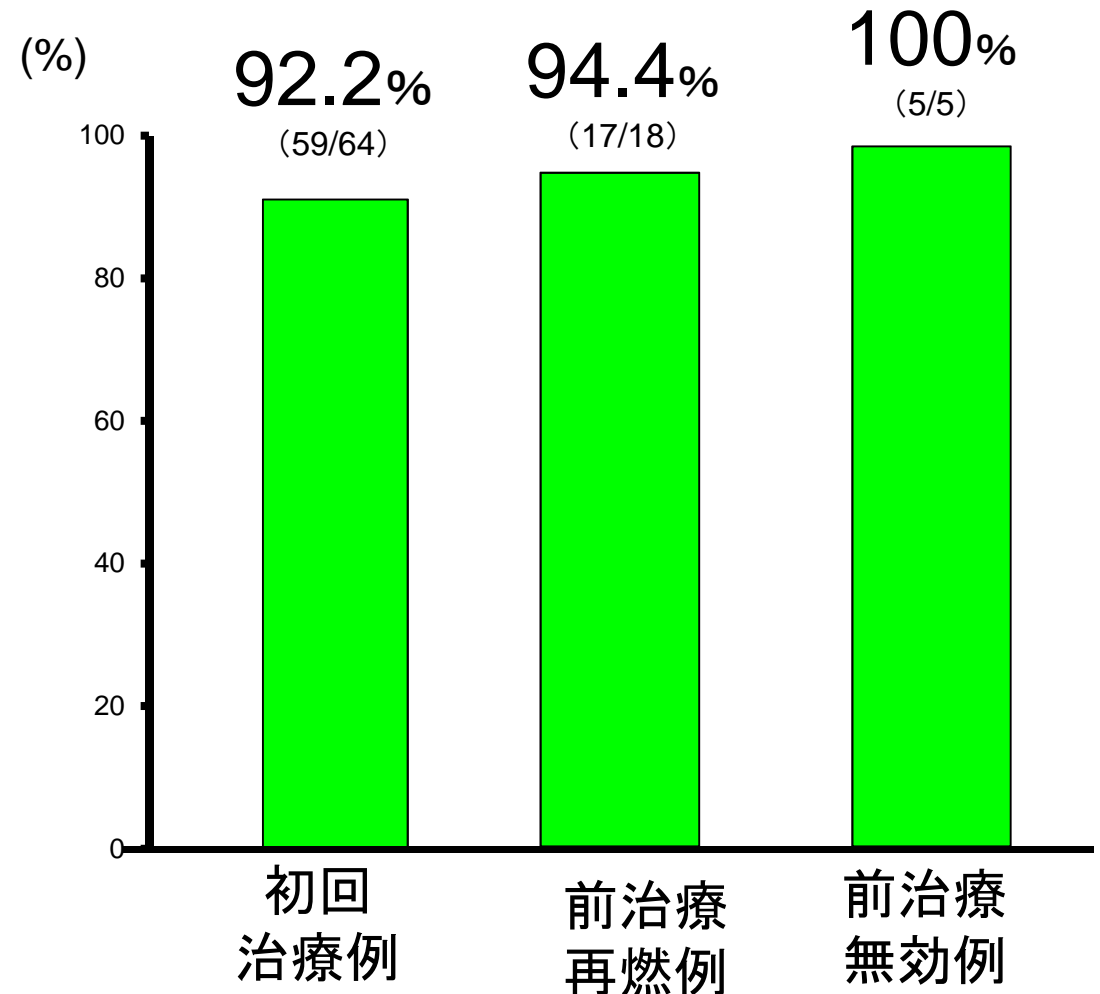
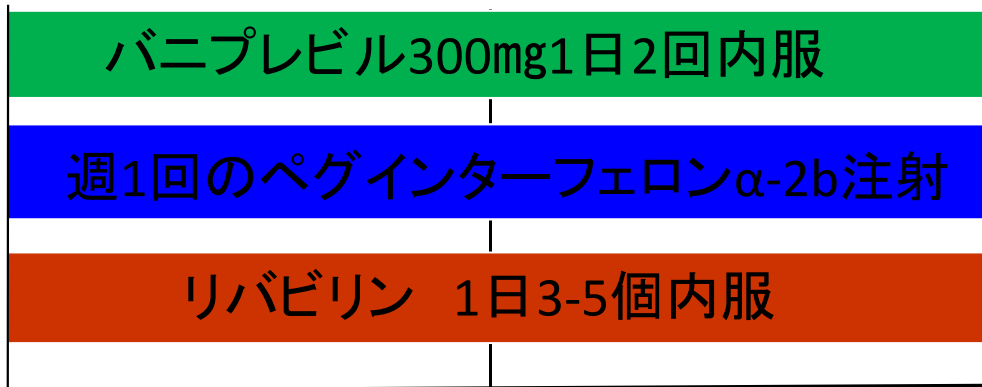
バニプレビル治療法の位置づけ

IFNが効く遺伝子型での著効率(SVR24率)

初回治療、再燃例

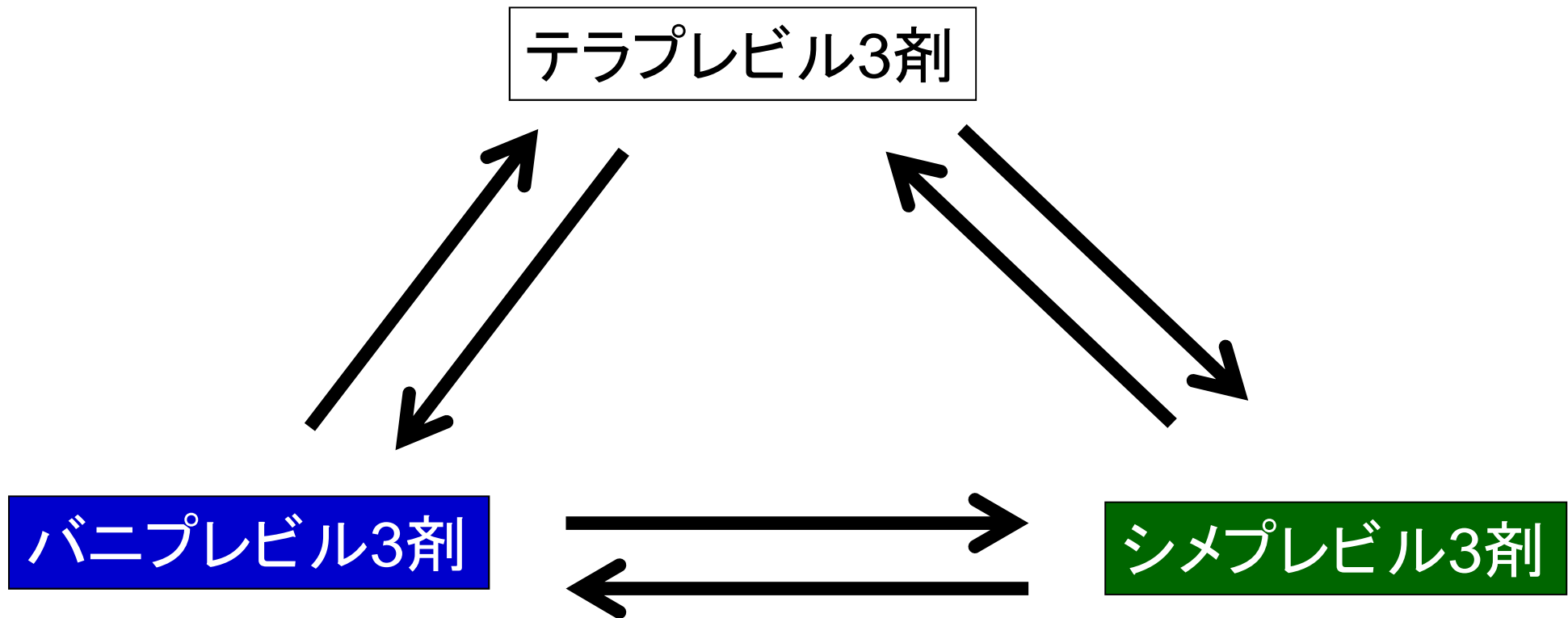


前治療無効例



3剤併用療法の再治療について

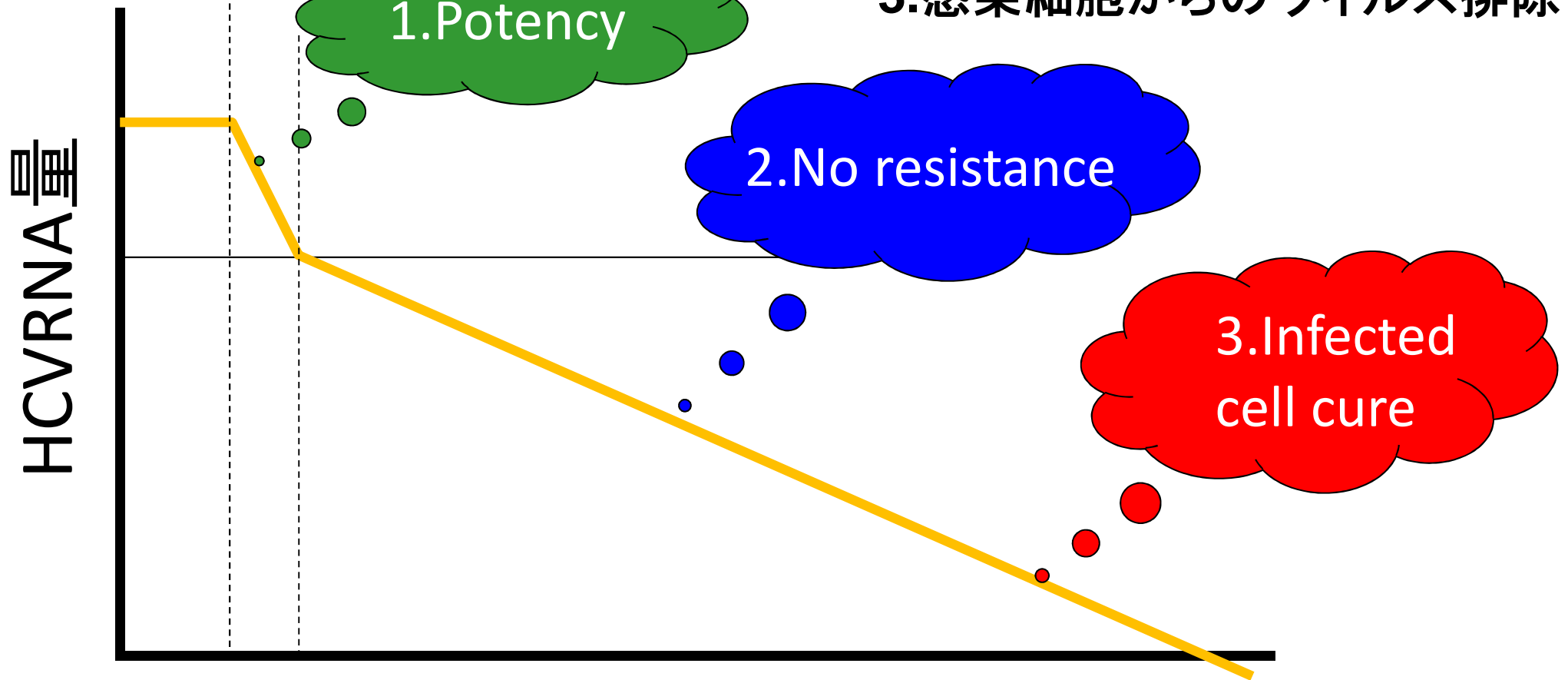
3剤併用療法間の再治療の組み合わせ



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。

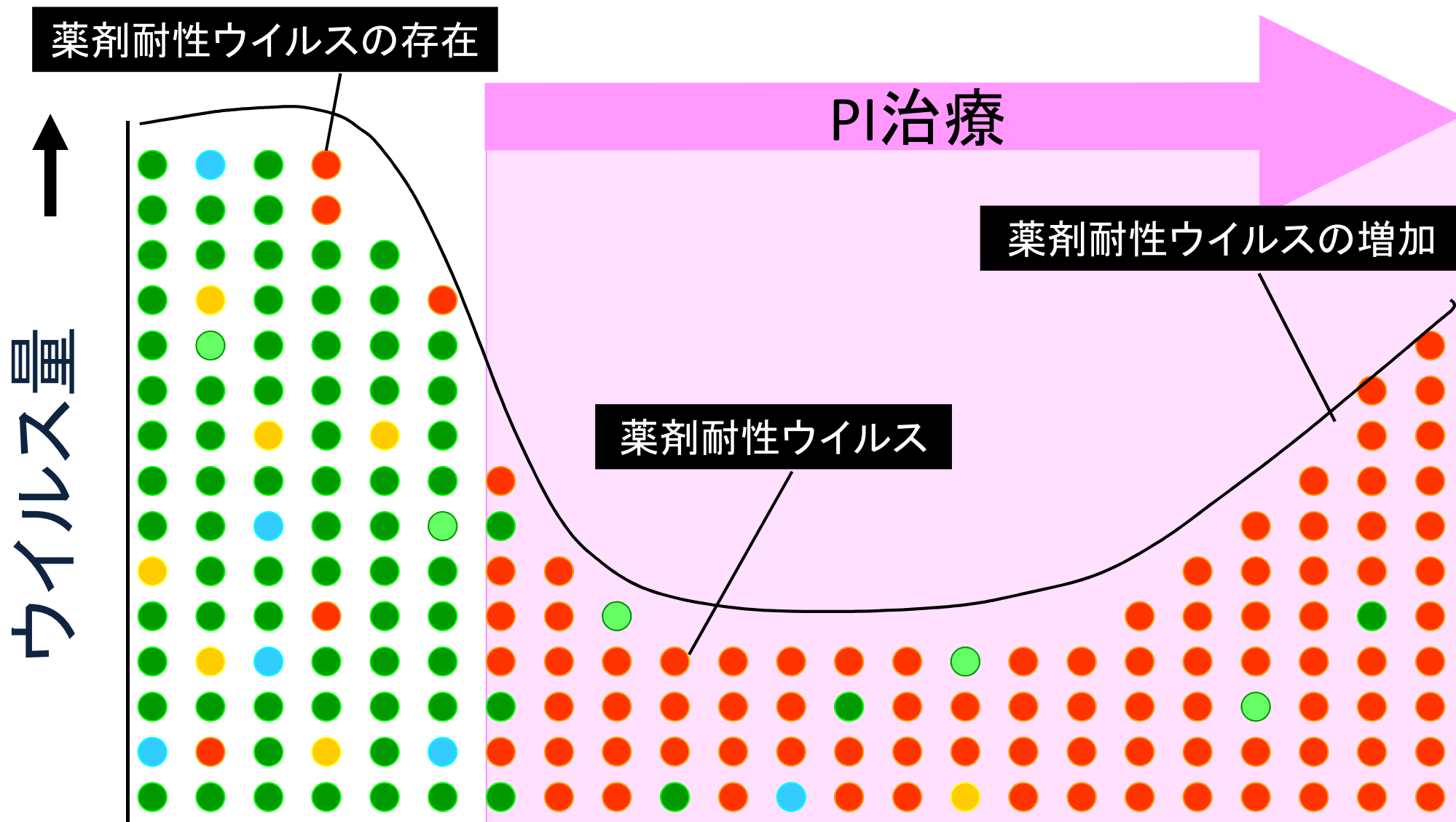
DAA治療

- 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)

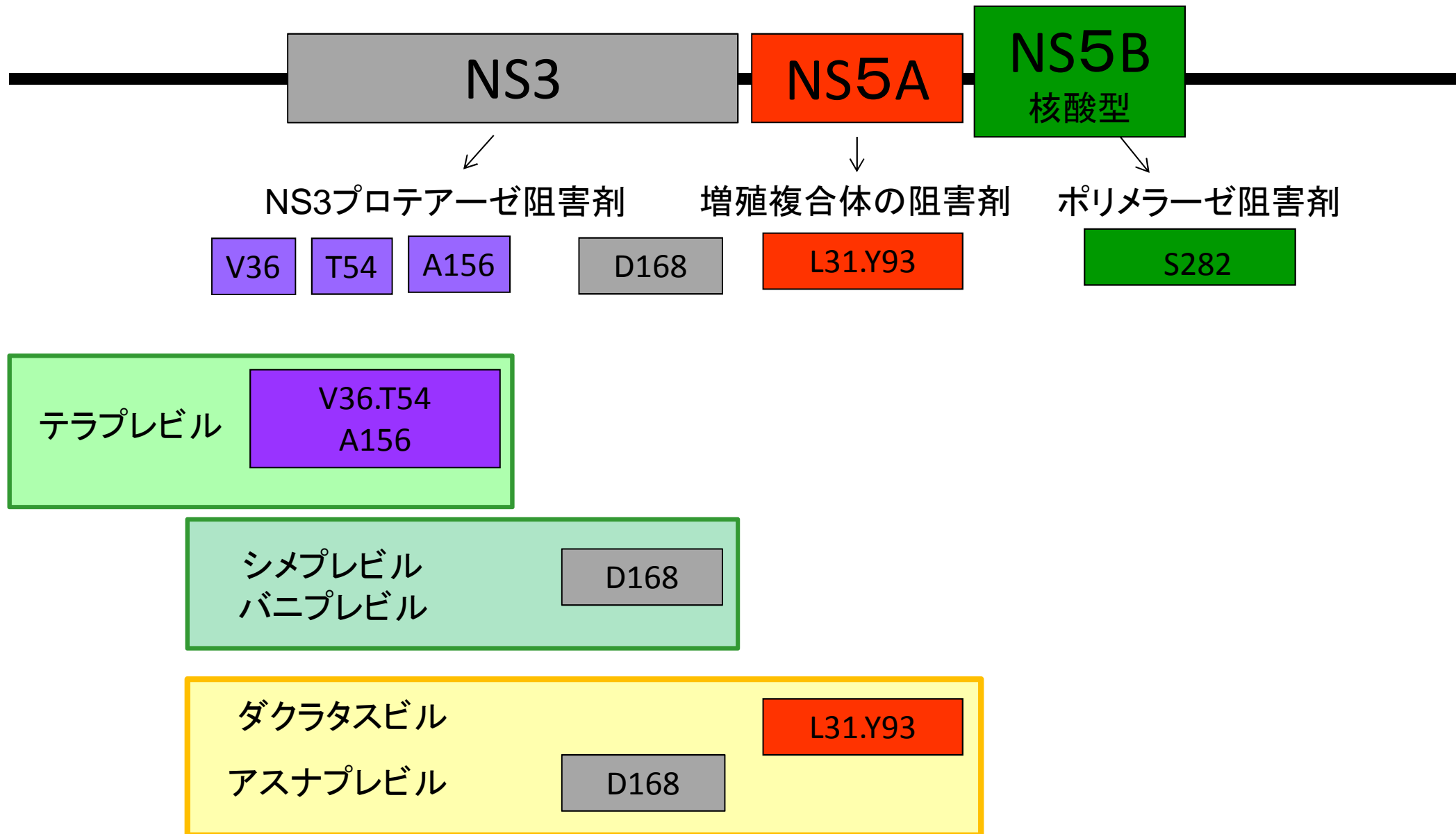


プロテアーゼ阻害剤に対するHCV耐性変異株の種類(海外データ)

| | | 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

