

肝炎治療の最新情報

大分大学消化器内科

織部 淳哉

第10回地域肝炎コーディネーター教育セミナー
2016年1月21日 ホルトホール大分

最近のC型慢性肝炎治療

ジェノタイプ
1型

シメプレビル
(2014年12月～バニプレビル)
+
PEG-IFN
+
リバビリン

ダグラタスビル(ダクルインザ)+
アスナプレビル(スンペプラ)

ソホスブビル+レディパス
ビル(ハーボニー)

オムビタスビル+パ
リタプレビル+リトナ
ビル(ヴィキラックス)

IFNから経口抗ウイルス薬に

2013年

2014年

2015年

2016年

ジェノタイプ
2型

IFN単独
or
PEG-IFN or IFN β
+リバビリン(+テラプレビル)

ソフォスブビル
(ソバルディ)
+リバビリン
(コペガスまたはレベ
トール)

本日の内容

1. 当院での経口C型肝炎治療薬の成績
 - (1)ダクルインザ+スンベプラ
 - (2)ソバルディ+リバビリン
 - (3)ハーボニー
2. 新しい経口薬の紹介: ヴィキラックス
3. 経口C型肝炎治療薬のまとめ

ダクラタスビル(ダクルインザ)、 アスナプレビル(スンベプラ)併用療法

治療対象

ジェノタイプ1型(1b)の
C型慢性肝炎または代償性肝硬変患者

治療方法

ダクルインザ60mg/日

スンベプラ200 mg/日

ダクルインザ1日1回1錠、スンベプラ1日2回朝、夕を24週間毎日内服

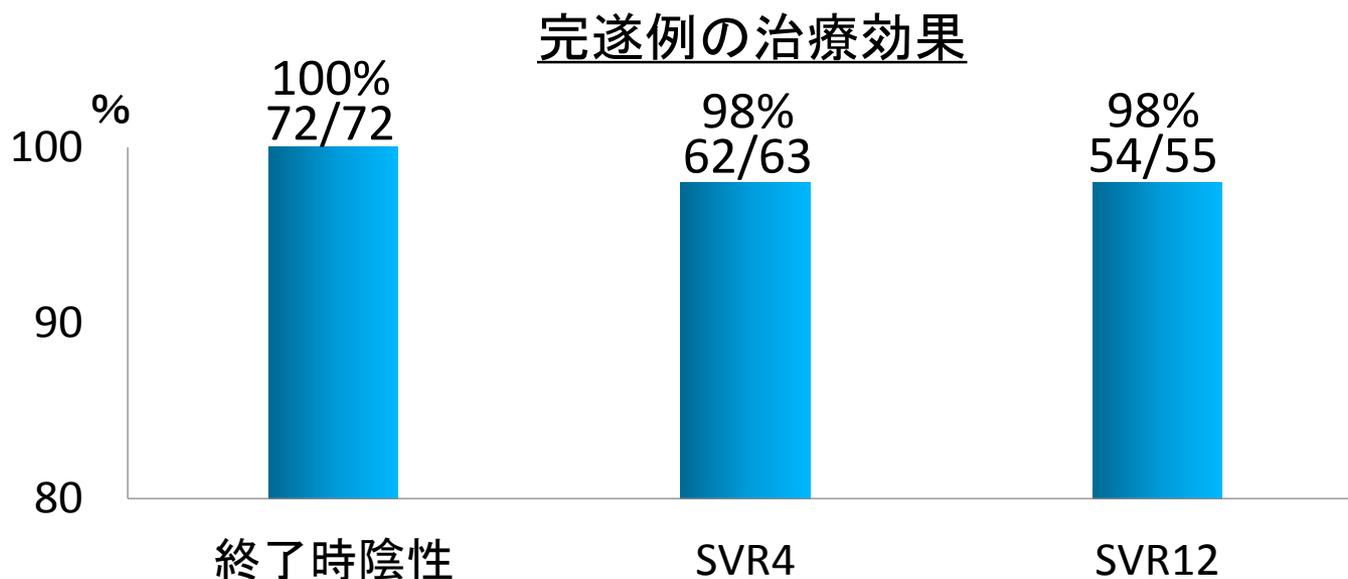
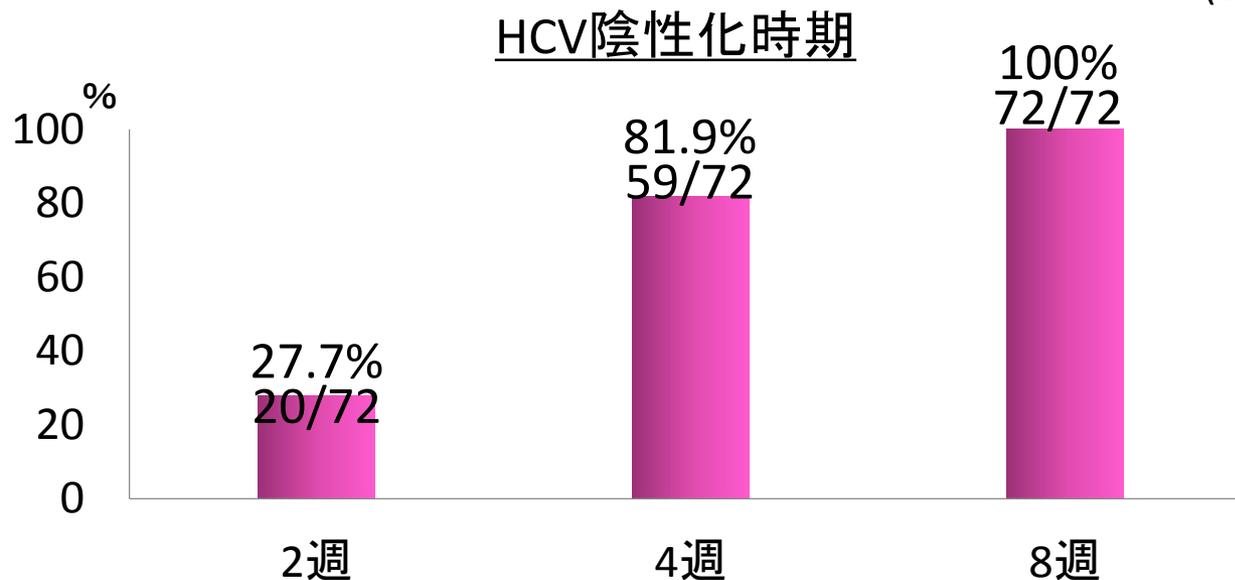
ダクルインザ、スンベプラ投与症例の背景

項目	全症例 (n=75)
年齢	72 (38-83)
性別 (男性/女性)	34 / 41
BMI (kg/m ²)	23.3 (16.1-35.6)
肝硬変 (あり/なし)	48/27
肝癌治療歴 (あり/なし)	24/51
C型肝炎ウイルス量 (logIU/L)	5.9 (3.85-6.88)
白血球 (/μl)	4240 (1640-9580)
ヘモグロビン (g/dl)	12.7 (7.0-16.0)
血小板 (× 10 ⁴ /μl)	10.5 (2.9-20.6)
AST (IU/L)	45 (20-131)
ALT (IU/L)	35 (11-147)
γGTP (IU/L)	31 (12-189)
総ビリルビン (mg/dl)	0.8 (0.3-2.4)
アルブミン (g/dl)	3.9 (2.8-5.3)
プロトロンビン (%)	97 (60-140)

中央値 (最少値-最大値)

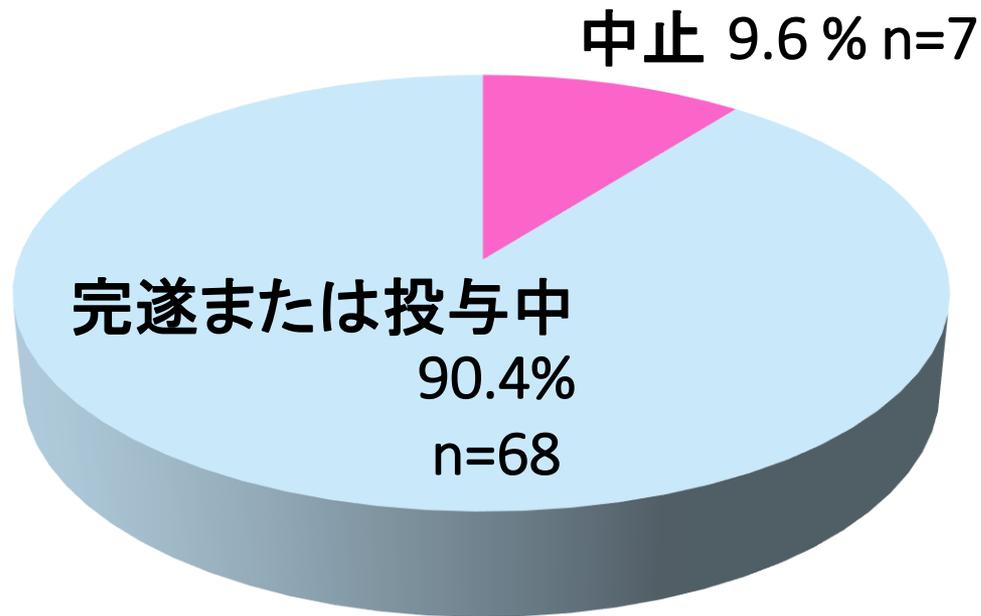
当院のダクルインザ、スンベプラの成績

(8週前中止例は除外)



SVRとは・・・治療終了後にHCV陰性が持続していること。

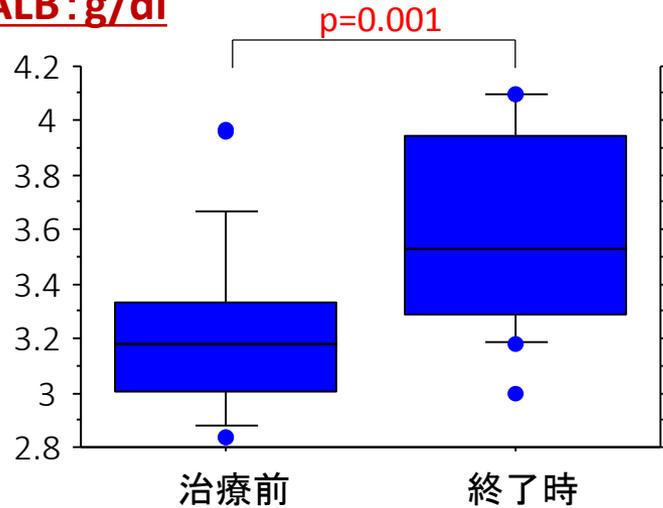
DCV、ASV併用療法中止例



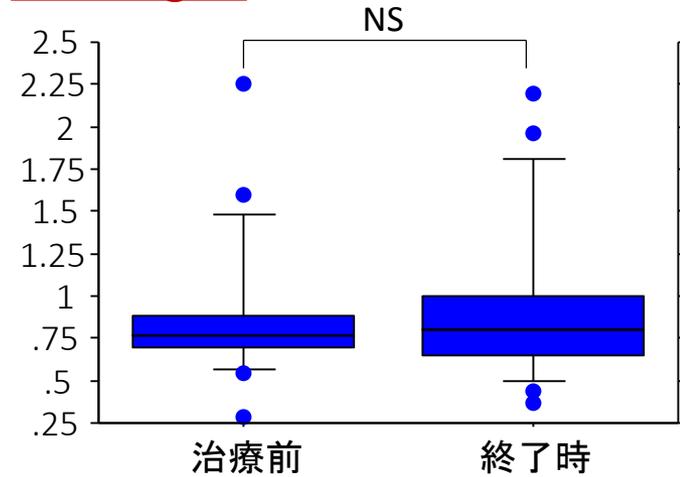
症例	年齢	性別	投与日数	中止理由	治療効果
1	74	F	1	高熱	Non-SVR
2	57	F	12	急性胆嚢炎、胆管炎	Non-SVR
3	62	F	13	腎盂腎炎、胆嚢炎	Non-SVR
4	73	F	26	気管支喘息増悪	Non-SVR
5	80	F	39	T-Bil上昇、肝酵素上昇	SVR24
6	78	F	110	PT低下、倦怠感	SVR24
7	63	F	111	肝酵素上昇	SVR24

肝硬変例における肝機能の推移

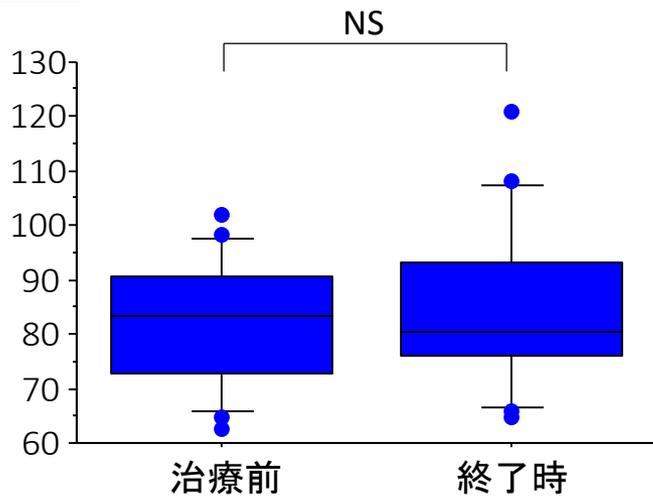
ALB: g/dl



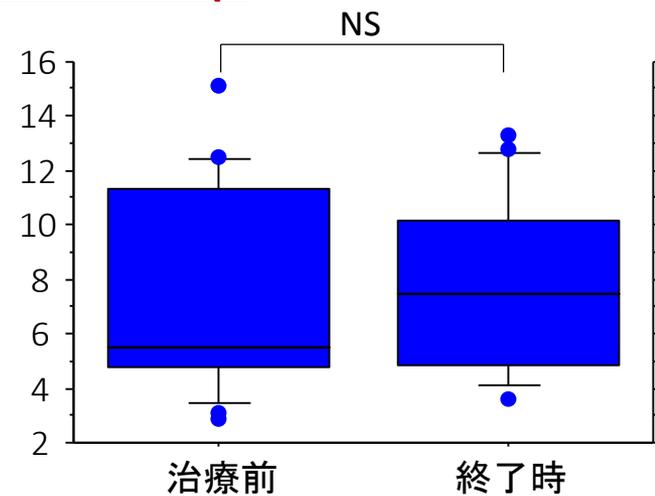
T-Bil: mg/dl



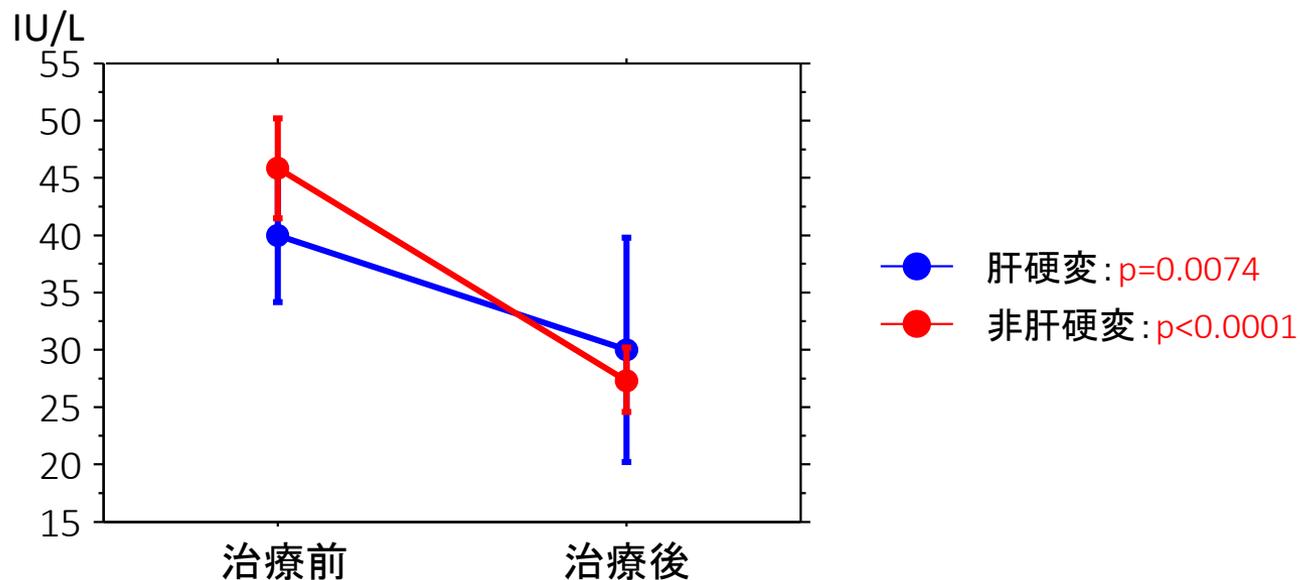
PT: %



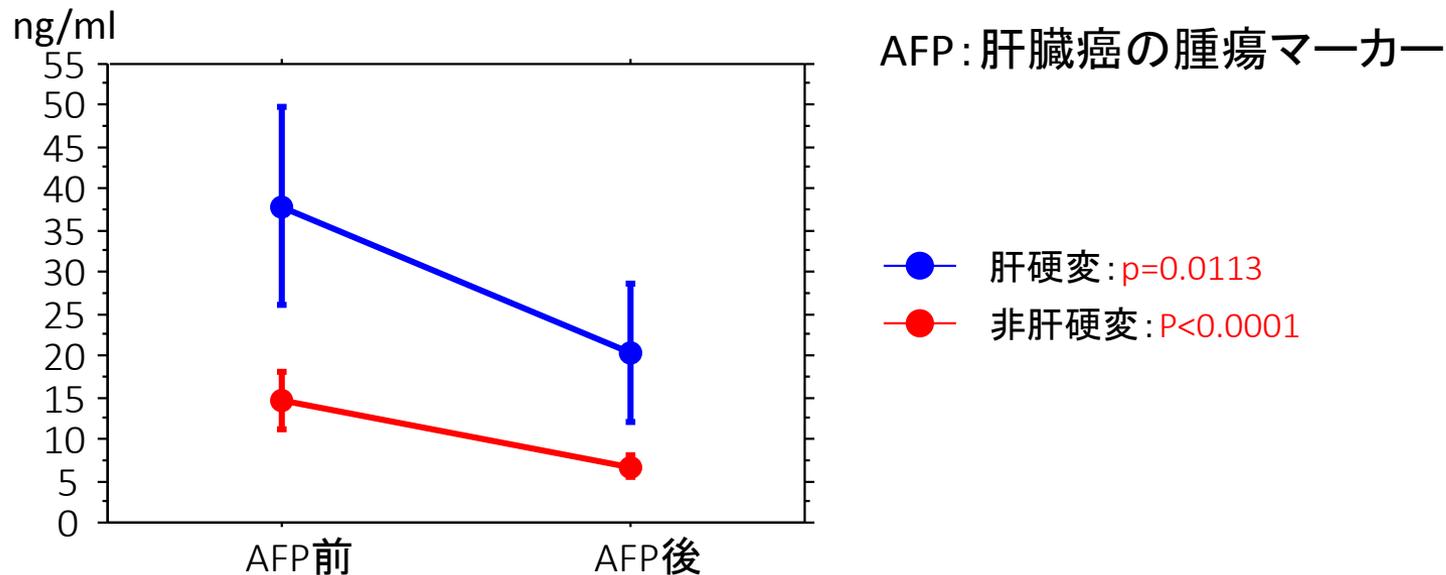
PLT: $\times 10^4/\mu\text{l}$



肝硬変例、非肝硬変例の治療前後のALT



肝硬変例、非肝硬変例の治療前後のAFP



ソホスブビル(ソバルディ) + リバビリン(コペガスまたはレベトール)併用療法

治療対象

ジェノタイプ2型(2a, 2b)の
C型慢性肝炎または代償性肝硬変患者

治療方法

ソバルディ400mg/日

リバビリン600~1000 mg*/日

* 体重によって投与量を調整

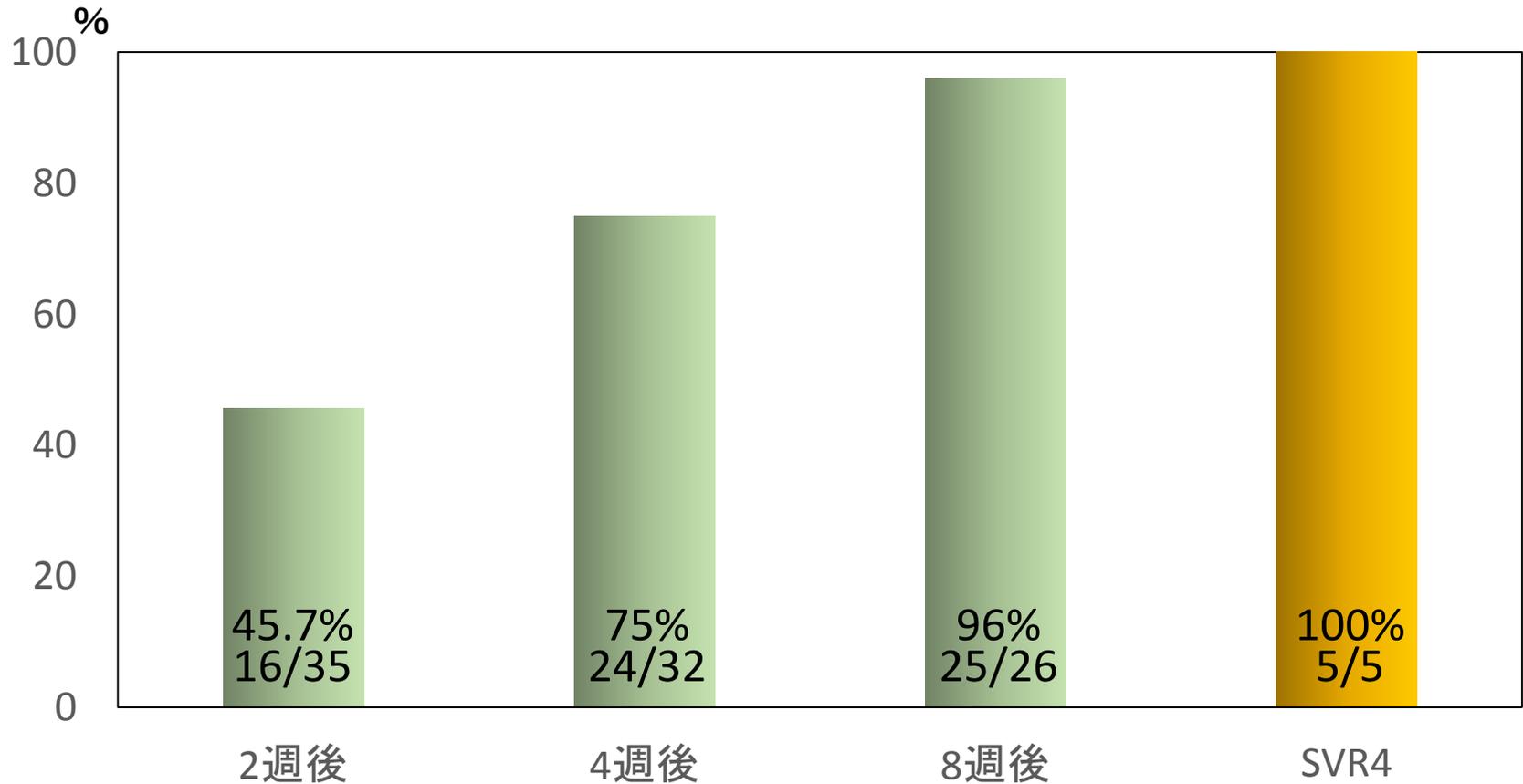
ソバルディ1日1回1錠、リバビリン1日2回朝、夕を12週間毎日内服

当院におけるソバルディの成績

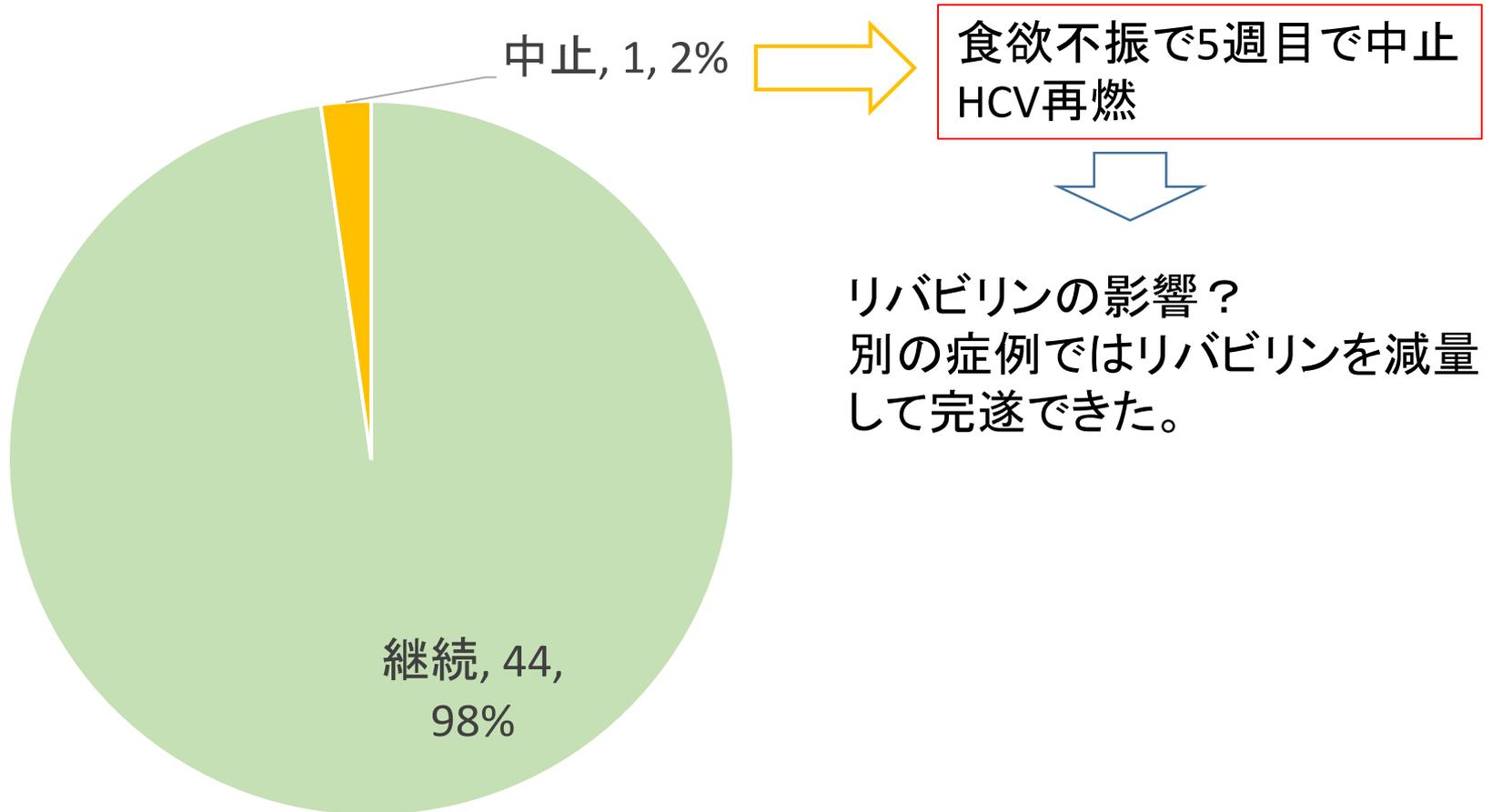
(中止1例は除外)

2015年8月～12月まで

投与症例45例、男性24例、女性21例、平均年齢65.1歳、最高齢89歳



ソバルディの中止例



食欲不振で5週目で中止
HCV再燃

リバビリンの影響？
別の症例ではリバビリンを減量して完遂できた。

ソホスブビル+レジパスビル (ハーボニー配合錠)

治療対象

ジェノタイプ1型(1a, 1b)の
C型慢性肝炎または代償性肝硬変患者

用法

ハーボニー配合錠1錠/日

1日1回1錠を12週間毎日内服

治療禁忌

- ・重度の腎機能障害患者 (eGFR <30 mL / 分 / 1.73 m²)
- ・併用禁忌薬内服中の患者
- ・非代償性肝硬変患者

併用注意・禁忌薬

併用禁忌

リファンピシン(リファジン)	抗結核薬
カルバマゼピン(テグレトール)	抗てんかん薬
フェニトイン(アレビアチン)	抗てんかん薬
セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート含有食品)	ハーブ(抗不安)

併用注意

制酸剤(水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)

対処法:ハーボニーと前後4時間以上空けて内服する

H2受容体拮抗薬(ファモチジン等)

対処法:ハーボニーと12時間空ける

プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール等)

対処法:空腹時にハーボニーと同時に内服する

アミオダロン(心疾患治療薬)

対処法:高度徐脈の恐れがありできるだけ併用を避ける

ジゴキシン(心疾患治療薬)

対処法:ジゴキシンの血中濃度が上昇する恐れがあり血中濃度を測定する

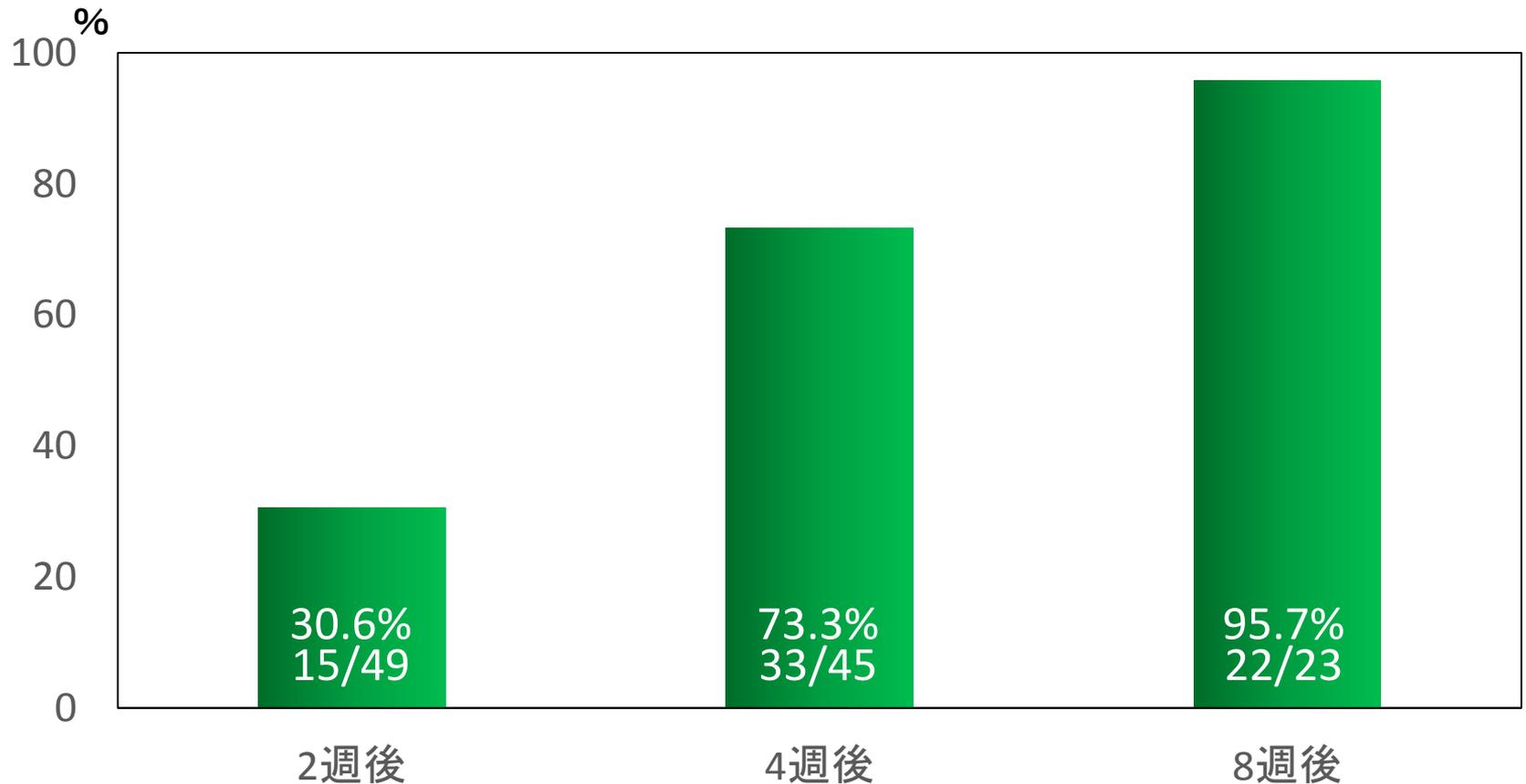
リファブチン(抗酸菌症治療薬)

当院におけるハーボニーの成績

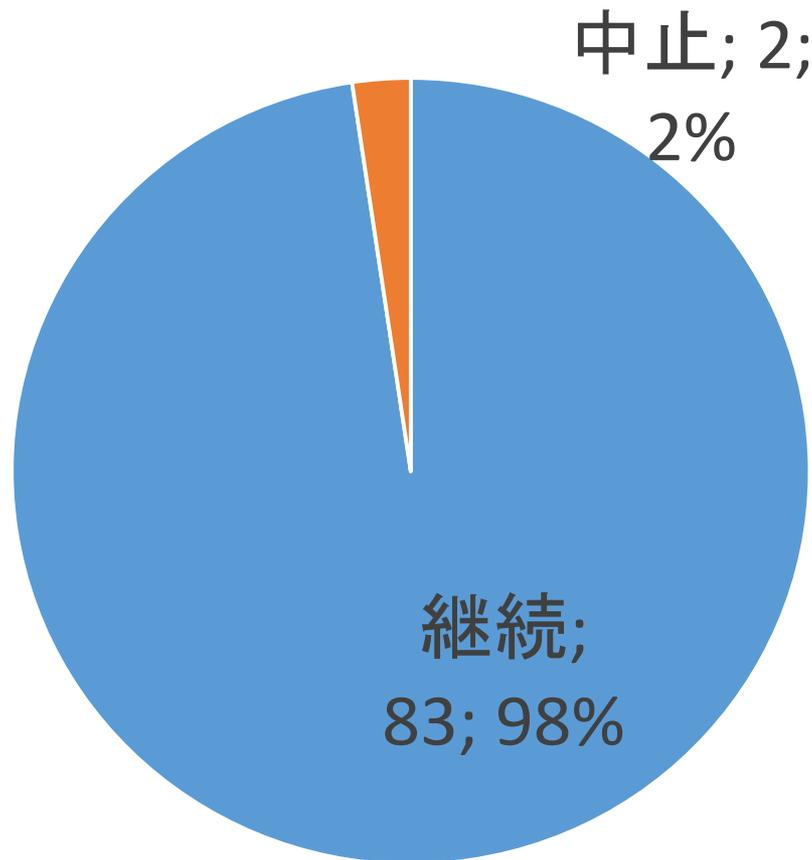
2015年9月～2016年1月まで

投与症例85例、男性37例、女性48例、平均年齢68.6歳、最高齢84歳

治療効果は4週以上経過した49例を対象としている



ハーボニーの中止例



・たこつぼ心筋症
4週で中止。
眼前暗黒感で心電図をとって判明。

・腎機能障害
4週で中止。
eGFR34→28へ低下、心不全も合併。
現在SVR4。

ハーボニーは心疾患に注意
投与前の腎機能障害に注意

パリタプレビル+オムビタスビル+リトナビル (ヴィキラックス配合錠)

治療対象

ジェノタイプ1型(1b)の
C型慢性肝炎または代償性肝硬変患者

用法

ヴィキラックス配合錠2錠/日

オムビタスビル25mg+パリタプレビル150mg+リトナビル100mg

1日1回2錠を食後に12週間毎日内服

治療禁忌

- ・中等度以上(Child-Pugh分類 B又はC)の肝機能障害
- ・併用禁忌薬内服中の患者

経口C型肝炎治療薬(DAA)の種類と作用部位

DAA (*Direct Acting Antivirals*): 直接作用型抗ウイルス剤

NS3領域

NS5A
領域

NS5B
領域

NS3阻害薬

NS5A
阻害薬

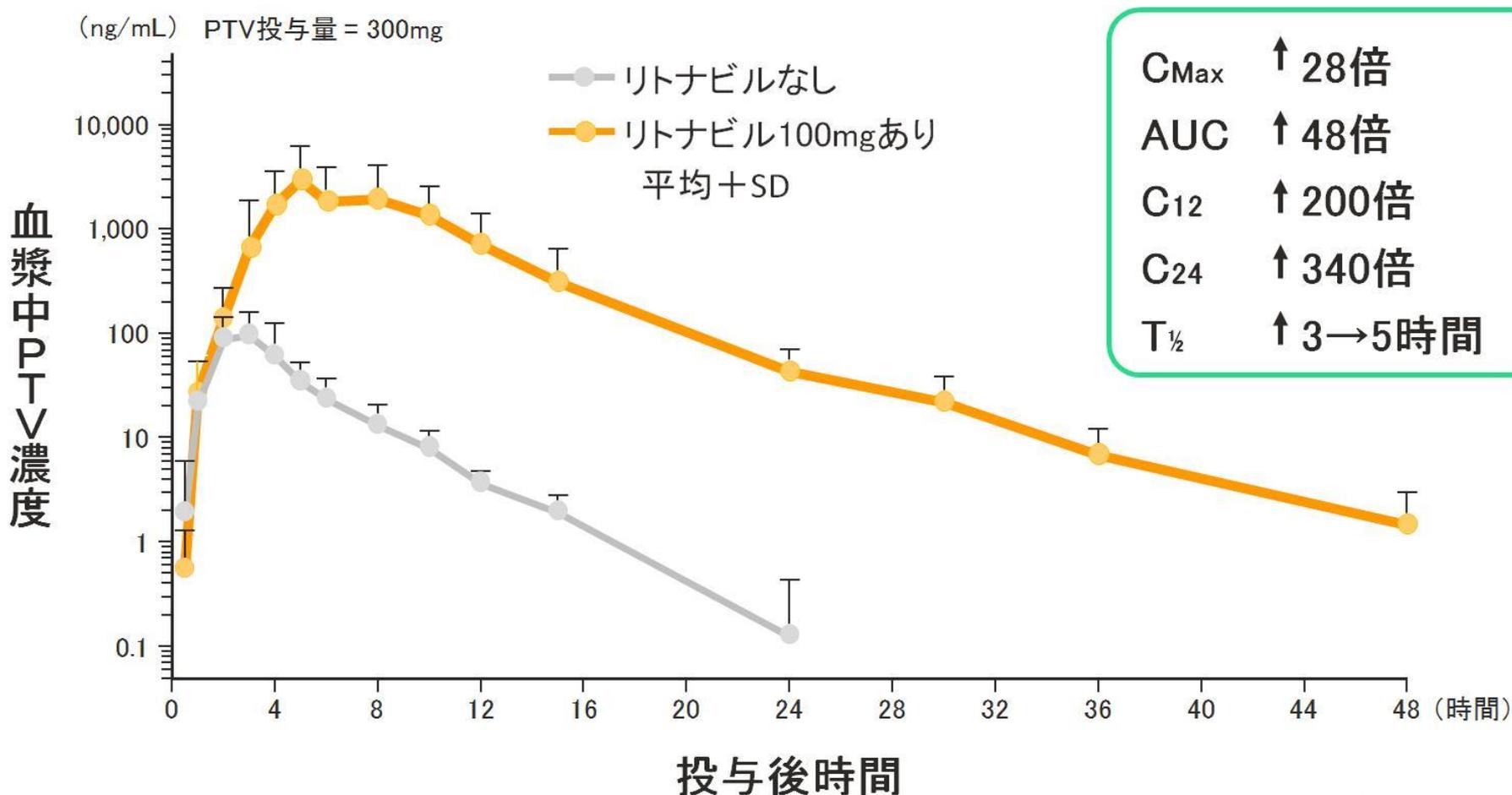
NS5B
阻害薬

テラプレビル
シメプレビル
バニプレビル
アスナプレビル
パリタプレビル

ダクラタスビル
レジパスビル ソフォスブビル
オムビタスビル

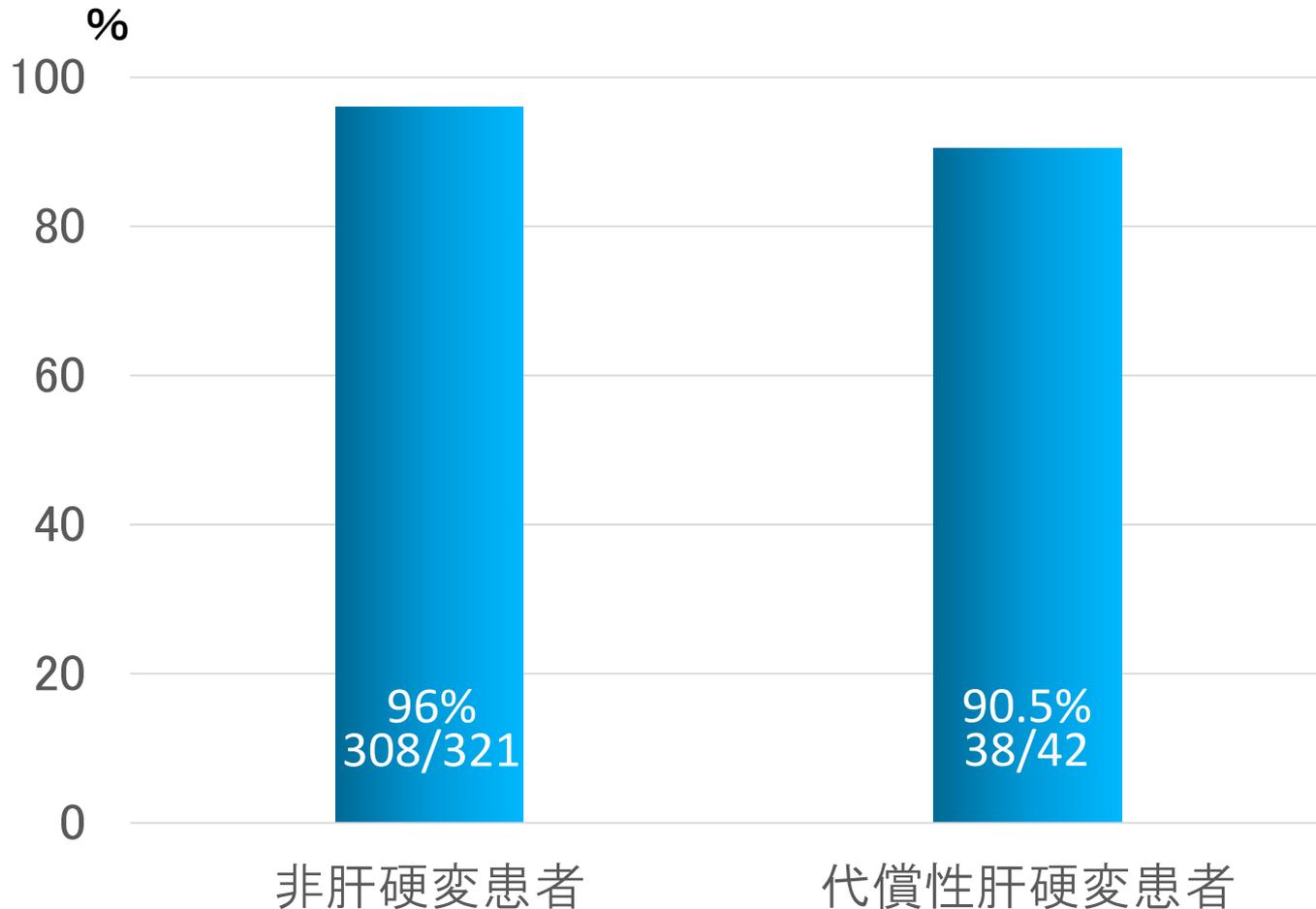
パリタプレビルをリトナビルと併用する理由

低用量のリトナビル(r)を併用することでパリタプレビル(PTV)の代謝を抑制し、PTVの1日1回投与が可能となった。



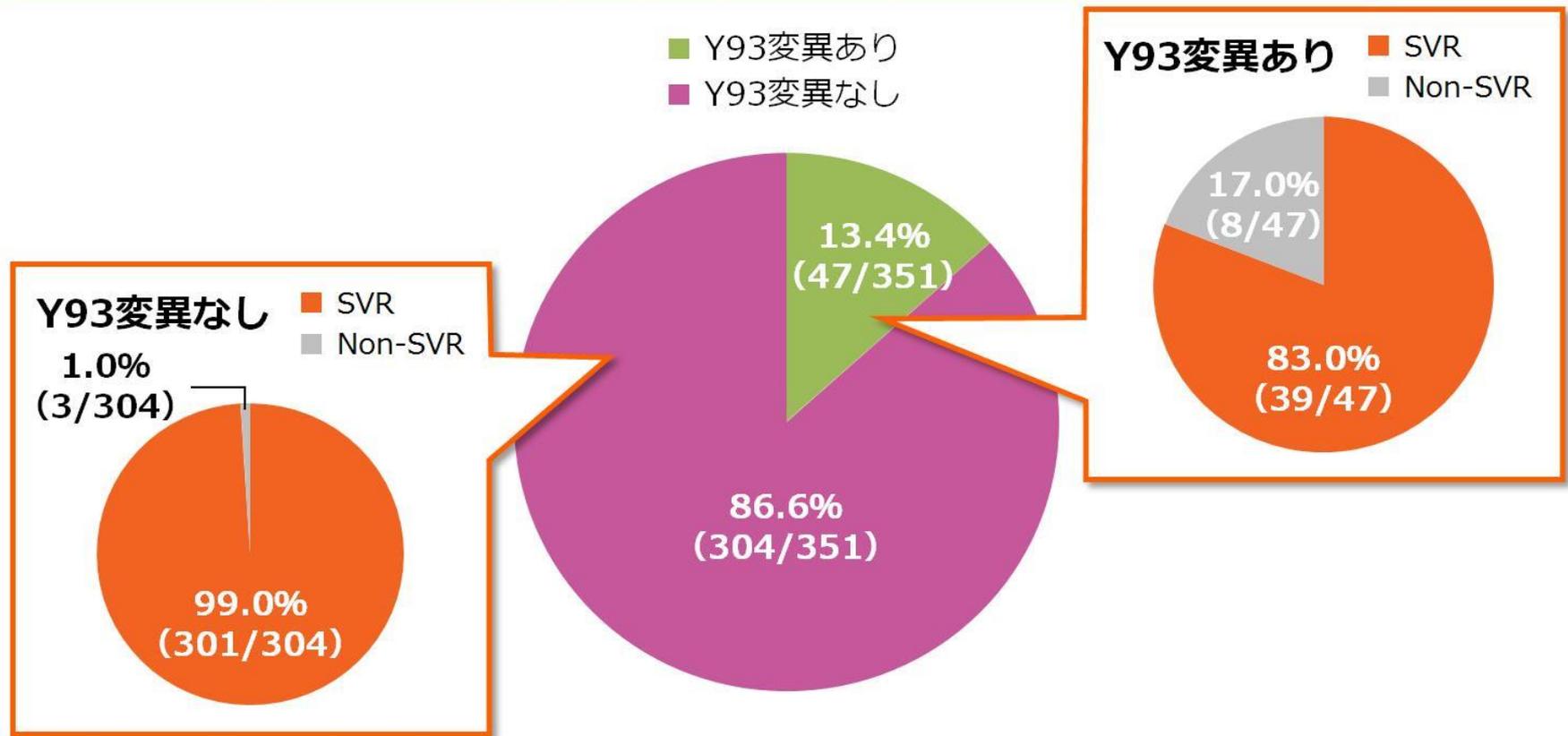
ヴィキラックスの治療効果: SVR12達成率

(国内第Ⅲ相試験結果を引用)



OBV/PTV/rに対する耐性変異と有効性②

投与前におけるY93変異の発生率および変異有無別のSVR12達成率*



* ウイルス学的治療不成功以外の理由（治療の早期中止、SVR判定時のデータ欠損など）でSVRを達成できなかった患者は含まない。
 解析手法：NS3/4領域およびNS5A領域を増幅したPCR産物を、Sanger法でダイレクトシーケンスした。

ヴィキラックスの副作用

(国内第Ⅲ相試験)

鼻咽頭炎	13.6%
頭痛	8.3%
抹消性浮腫	3.8%
悪心	3.6%
発熱	2.1%
血球減少	0.6%

あまり重篤な副作用はないが浮腫性合併症には注意が必要。特にCa拮抗剤使用症例が多い

末梢性浮腫が生じる機序

リトナビルのCYP3A4阻害作用により、カルシウム拮抗剤の血中濃度が上昇

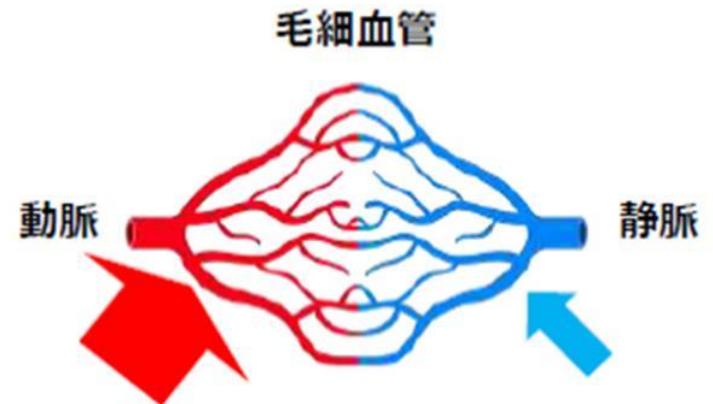
末梢動脈が拡張
末梢静脈は拡張しない

カルシウム拮抗剤の血管拡張作用
→末梢静脈よりも末梢動脈に対して強く作用

毛細血管圧が上昇、血流が悪くなる

血液の成分が血管外に漏れ出す

末梢性浮腫が発現



併用禁忌薬

リファンピシン(リファジン)	抗結核薬
カルバマゼピン(テグレトール)	抗てんかん薬
フェニトイン(アレビアチン)	抗てんかん薬
フェノバルビタール(フェノバルール)	抗てんかん薬
トリアゾラム(ハルシオン)	睡眠薬
ミダゾラム(ドルミカム)	鎮静薬
ブロナンセリン(ロナセン)	抗精神病薬
ピモジド(オーラップ)	抗精神病薬
アゼルニジピン(カルブロック)	降圧剤(Ca拮抗薬)
シルデナフィルクエン酸塩(レバチオ)	肺高血圧症治療薬
タダラフィル(アドルシカ)	肺高血圧症治療薬
リバーロキサバン(イグザレルト)	抗凝固薬
エルゴタミン酒石酸塩(クリアミン)	片頭痛治療
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(ジヒデルゴット)	片頭痛治療
シンバスタチン(リポバス)	高脂血症剤
アトルバスタチン(リピトール)	高脂血症剤
エルゴメトリンマレイン酸塩(エルゴメトリン)	子宮収縮止血剤
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩(メテルギン)	子宮収縮止血剤
メテルギンバルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)	ED治療薬
エファビレンツ(ストックリン)	HIV治療薬
セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート含有食品)	ハーブ(抗不安)

併用注意の薬剤と血中濃度への影響

分類	一般名等	血中濃度変化	
		ヴィキラックス	併用薬
中枢神経系用薬	アルプラゾラム クエチアピンフマル酸塩 エレクトリプタン臭化水素酸塩		↑
	ジアゼパム クロラゼパ酸二カリウム		↓
循環器官系用薬	カルシウム拮抗剤（アゼルニジピンを除く）：アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン等 フロセミド アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩 ジゴキシン ピタバスタチンカルシウム フルバスタチンナトリウム		↑
	ロスバスタチンカルシウム プラバスタチンナトリウム	↑	↑
	生殖泌尿器官及び 肛門用薬	シルデナフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス、ザルティア]	↑
呼吸器官系用薬	フルチカゾンプロピオン酸エステル サルメテロールキシナホ酸塩		↑
消化器官系用薬	オメプラゾール		↓
その他の 代謝性医薬品	シクロスポリン	↑	↑
	タクロリムス水和物		↑
抗生物質	リファブチン		↑
	アゾール系抗真菌薬： ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール等 アゾール系抗真菌薬：ポリコナゾール	↑	↑
化学療法剤	ダルナビルエタノール付加物（1日1回投与） アタザナビル硫酸塩 アタザナビル硫酸塩/リトナビル リトナビル含有製剤	↑	
	ダルナビルエタノール付加物/リトナビル（1日2回投与）		↓
	リルピビリン塩酸塩		↑

経口C型肝炎ウイルス治療薬のまとめ

	ダクルインザ+ スンペプラ	ソバルディ +リバビリン	ハーボニー	ヴィキラックス
治療対象	1b型	2a, 2b型	1a, 1b型	1b型
薬価: 1日分/総計	15,747円/265万	61,799+3,156円 /546万	80,171円/673万	53,602円/450万
投与期間	24週間	12週間	12週間	12週間
著効率	84.7% (耐性なしで98%)	96.4%	100%	95% (耐性なしで99%)
特徴	腎障害例、透析 例にも使用可能	2型に適応	効果が高い	腎障害例にも投 与可能?
問題点	<ul style="list-style-type: none"> ・1a型には無効 ・肝障害、発熱の副作用がある ・薬剤耐性の測定が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血、食欲低下の副作用 ・eGFR30未満で禁忌 	<ul style="list-style-type: none"> ・心疾患の合併に注意 ・アミオダロンの併用に注意 ・eGFR30未満で禁忌 ・高価 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性の測定が必要 ・Ca拮抗薬の併用に注意 ・併用注意の薬が多い

C型肝炎の撲滅までもう一息だが・・・

今後の問題点

(1) 投与できない症例をどうするか？

- 超高齢
- 認知症
- 薬剤耐性をもつ透析症例
- 臓器移植後の症例（腎障害＋シクロスポリン使用）
- 非代償性肝硬変 など

(2) HCV治療後の観察は？

- HCV治療後の肝癌の画像スクリーニング（若年者は？）
- HCV治療後も肝障害が持続する場合