

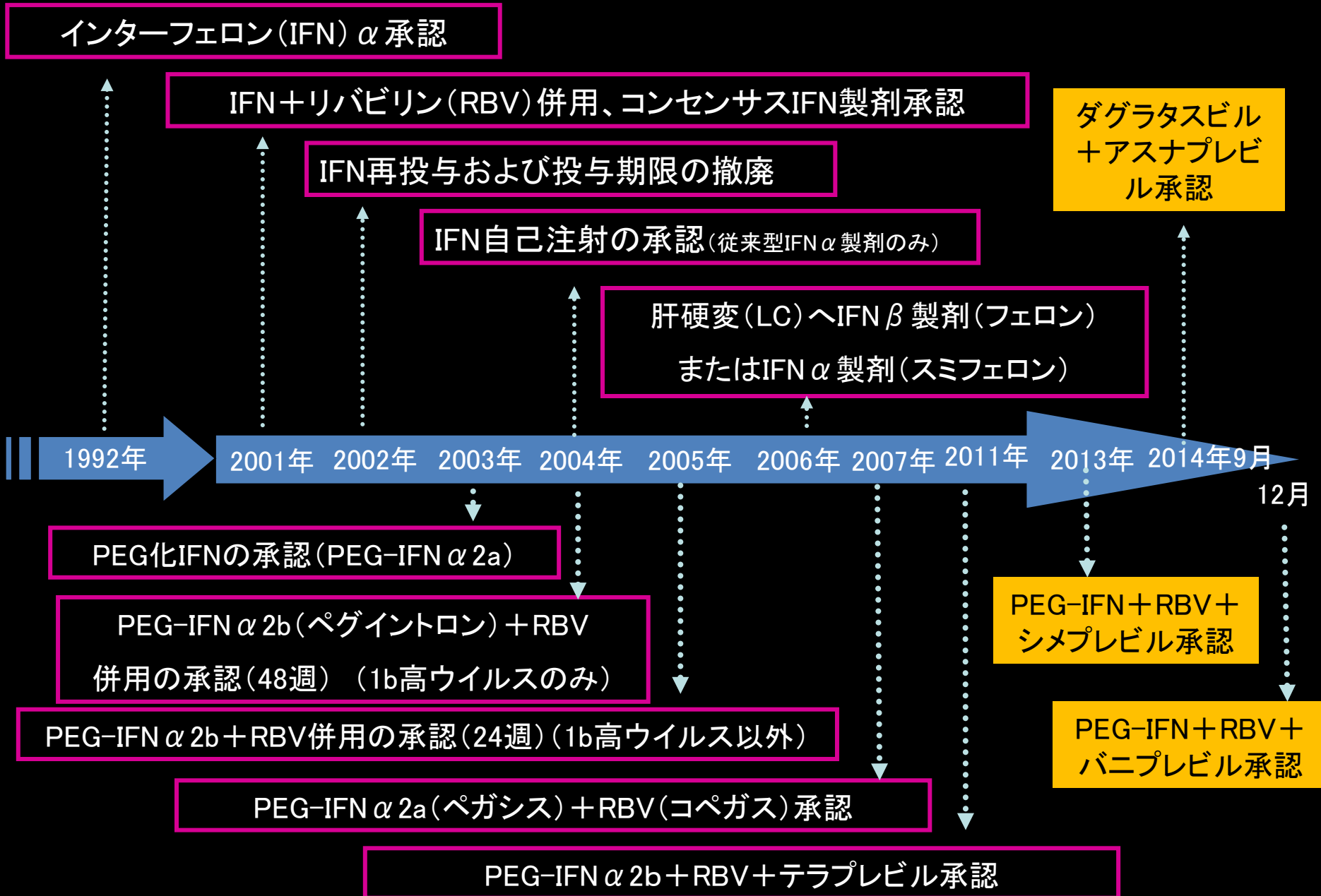
第6回大分肝疾患診療教育セミナー
～コーディネーター育成セミナー～
2015年1月22日 ホルトホール大分

C型肝炎の最新治療

大分大学医学部消化器内科

本田浩一

C型慢性肝炎治療の歴史



インターフェロン治療の方法と効果

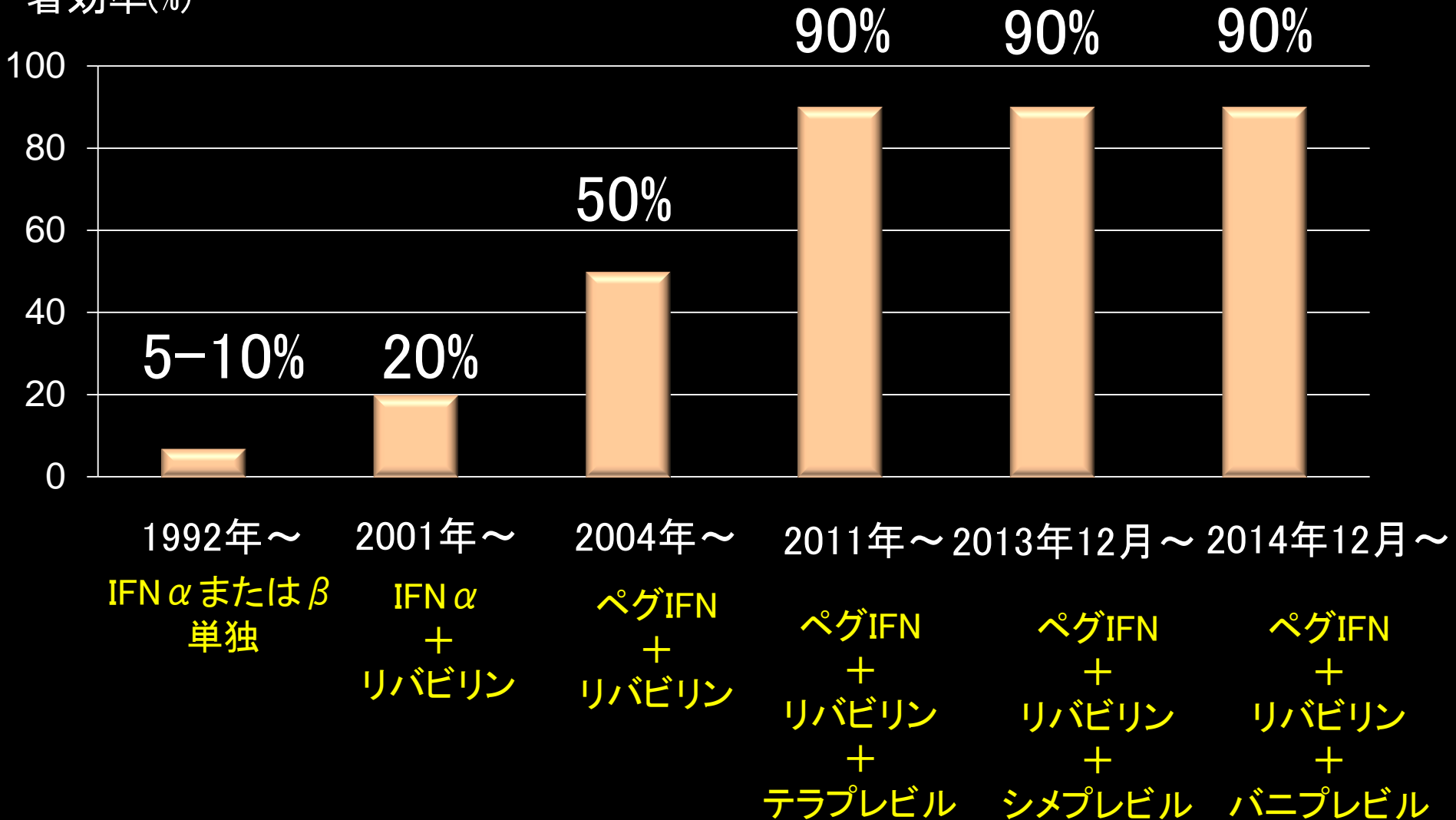
ウィルス型

ウィルス量

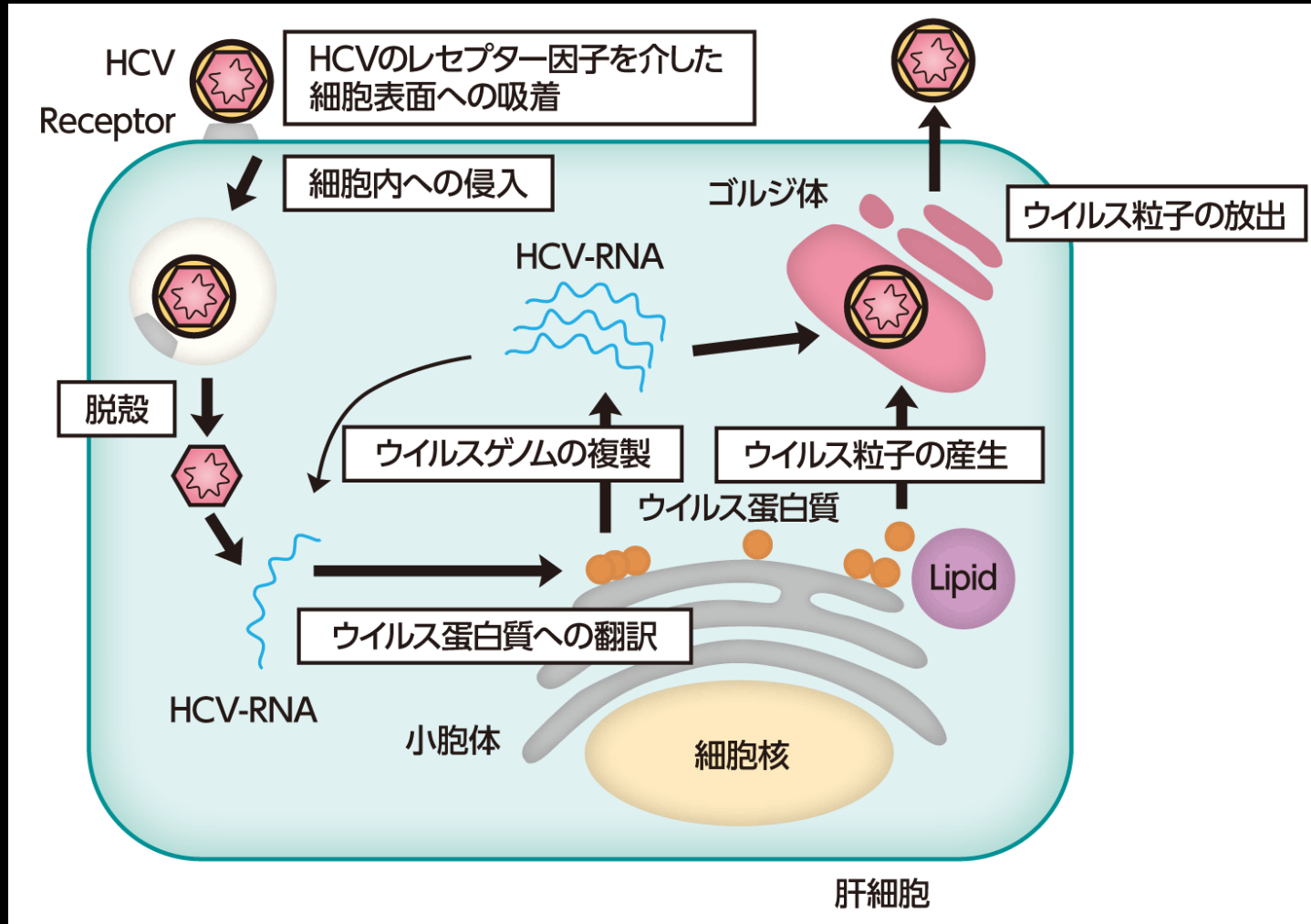
	1型	2型
多い	シメフレビルor バニフレビル+ ペグIFN+ リバビリン 著効率 約90%	ペグIFN α 2bまたは IFN β + リバビリン 著効率 80-90%
少ない	IFN単独 著効率 80-90%	IFN単独 著効率 80-90%

1型高ウイルス量患者に対するインターフェロン治療の 治療成績の変遷

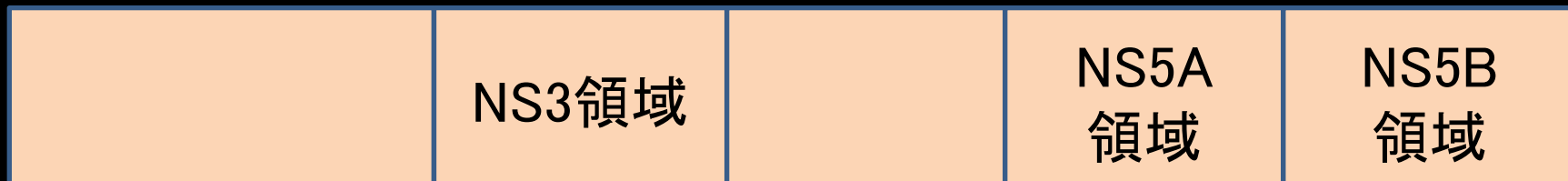
著効率(%)



C型肝炎ウイルスのライフサイクル



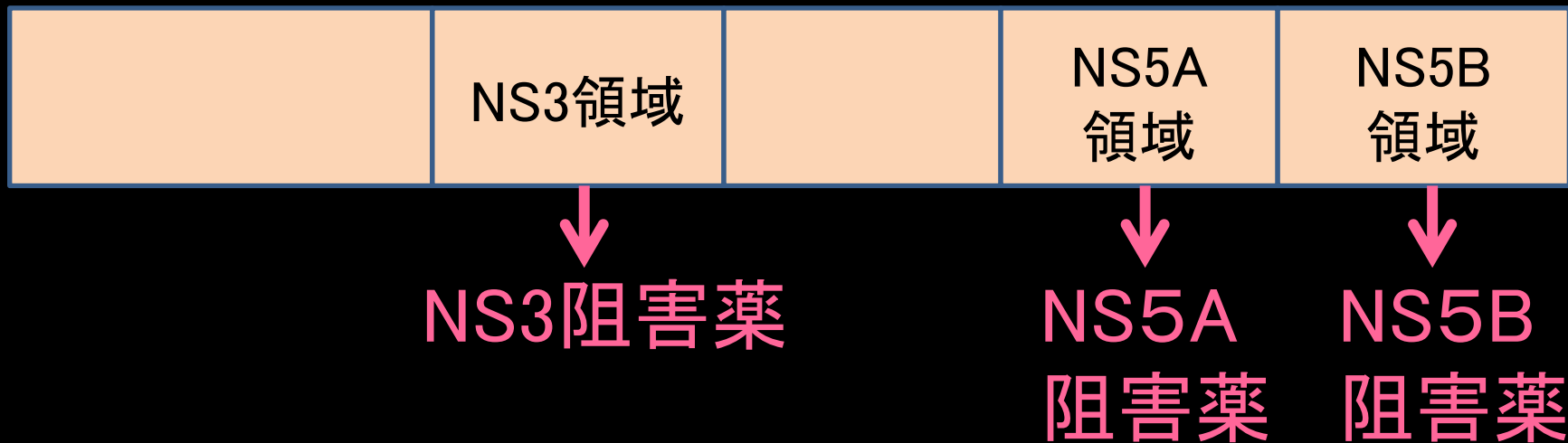
C型肝炎ウイルスの構造



ウイルスが増殖（複製）する際に
必要なタンパク質を作る

これらのタンパク質の働きを抑えるのが
これからの治療薬

これからの治療法



インターフェロン(IFN)を使った治療法

- ・ペグIFN+リバビリン+NS3阻害薬

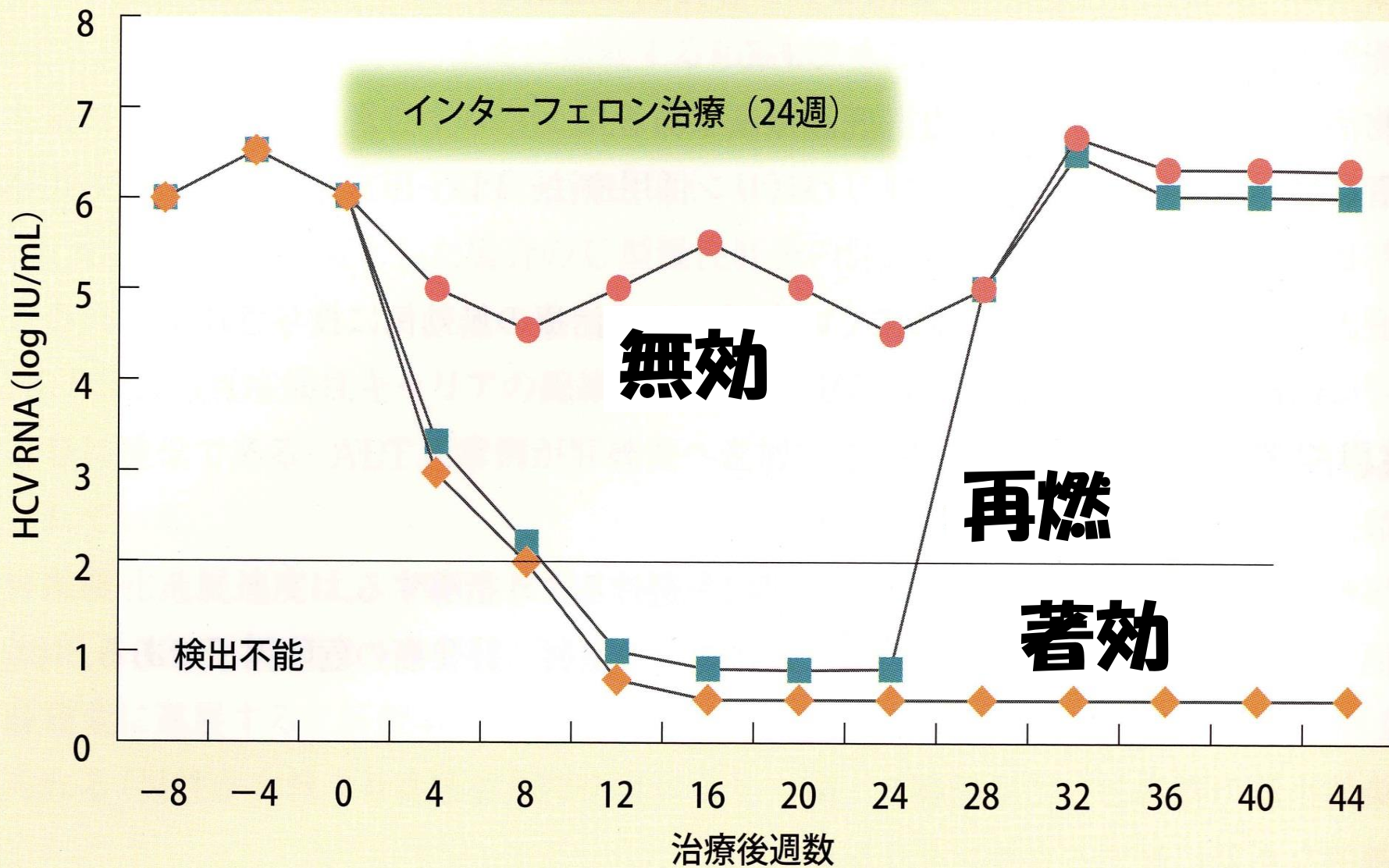
インターフェロンを使わない治療法

- ・NS3阻害薬+NS5A阻害薬
- ・NS5A阻害薬+NS5B阻害薬

} 全て内服薬

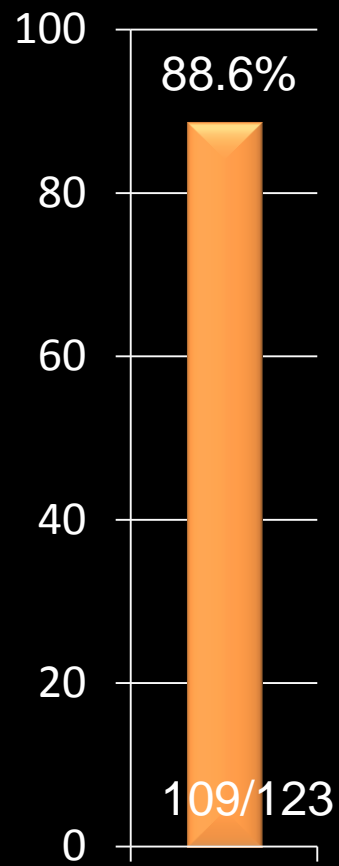
シメプレビル併用療法

治療効果判定について

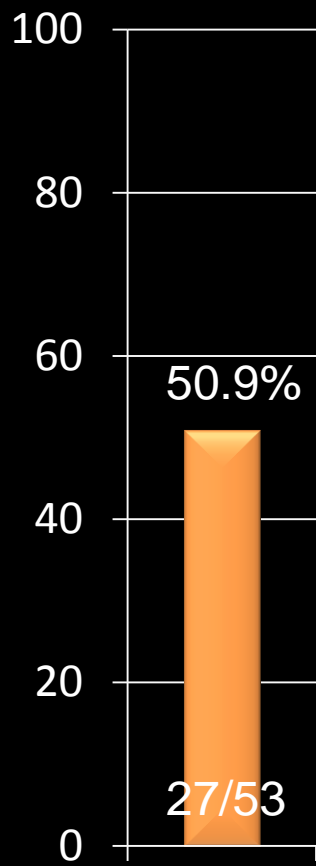


ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル併用療法 2013年12月～

SVR率(%)

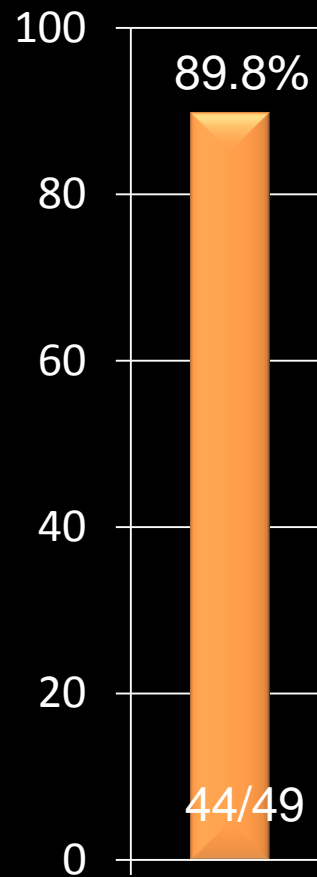


初回治療例

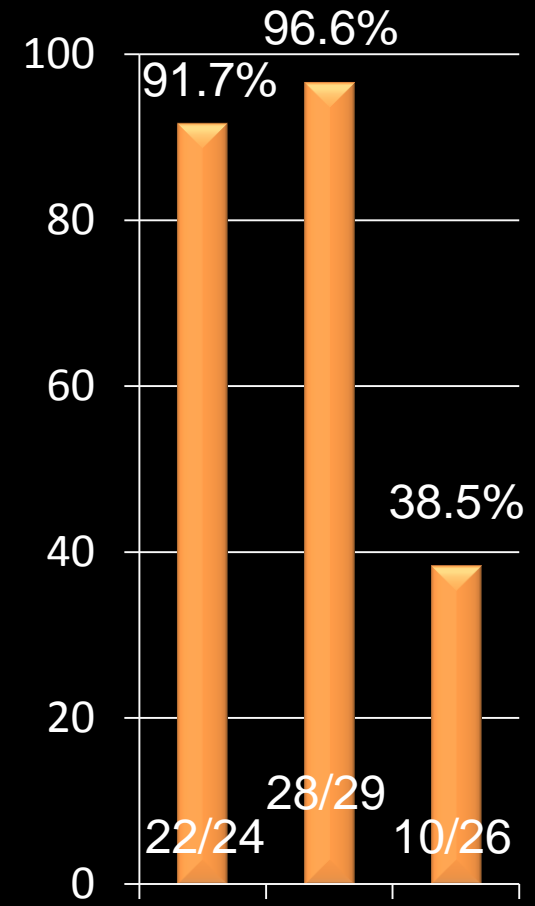


前治療無効例

PEG-IFNα2a



前治療再燃例



初回 再燃 無効

PEG-IFNα2b

当院でのシメプレビル併用療法

性別

女性12名
(52.2%)

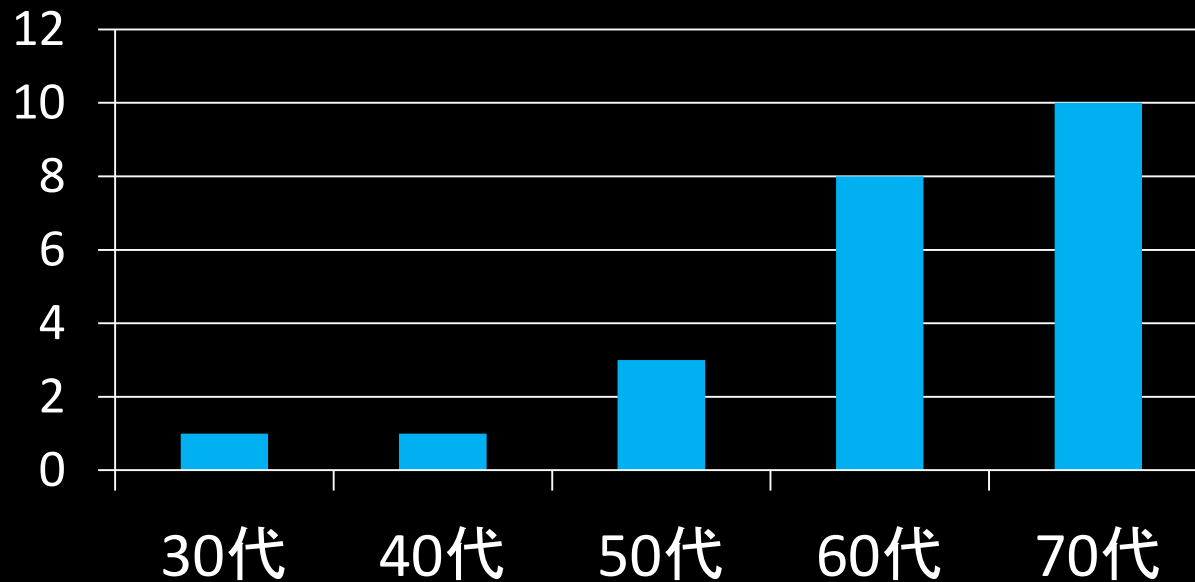
男性11名
(47.8%)

n=23

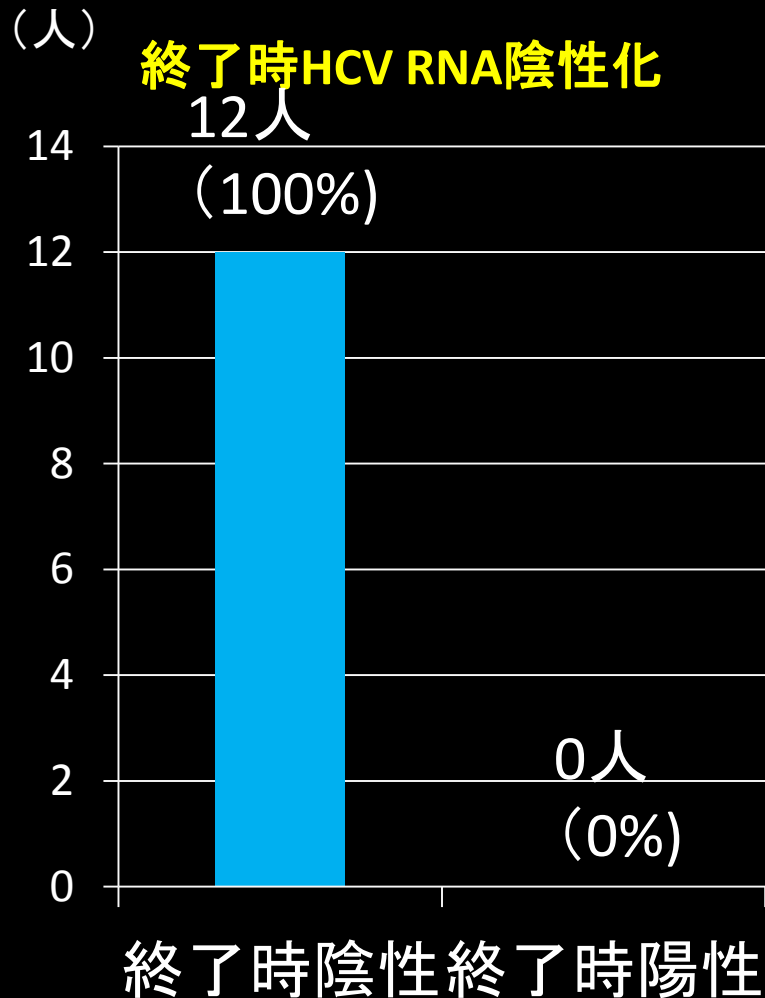
年齢

平均年齢 64.5 ± 11歳

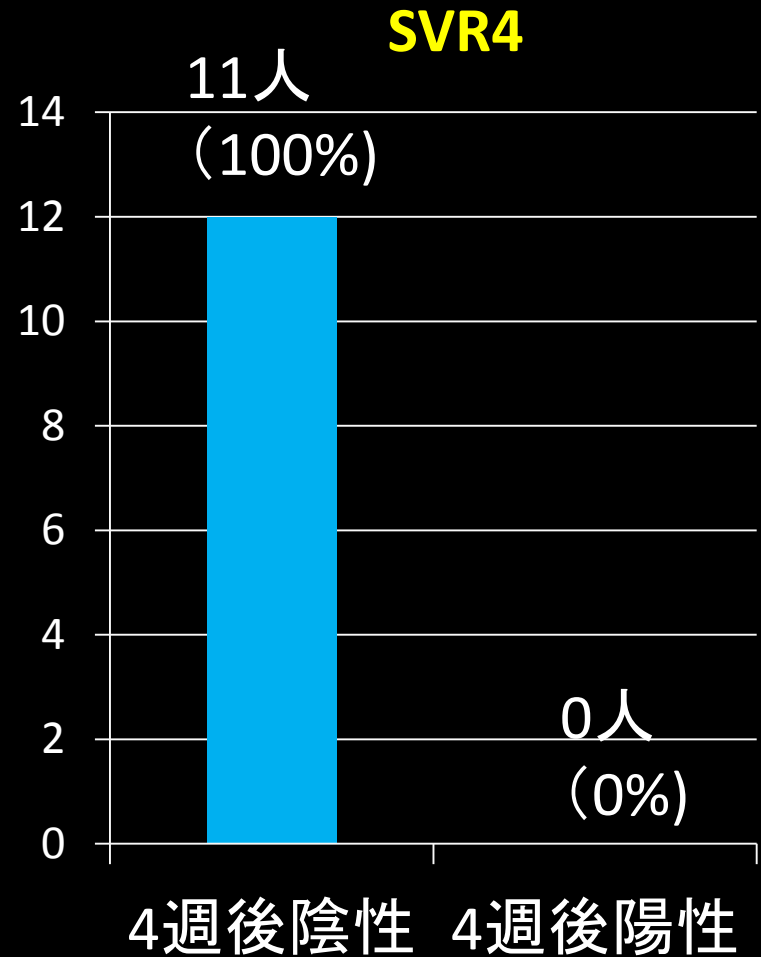
(人)



治療終了時HCV RNA陰性化とSVR4(治療終了4週目著効率)

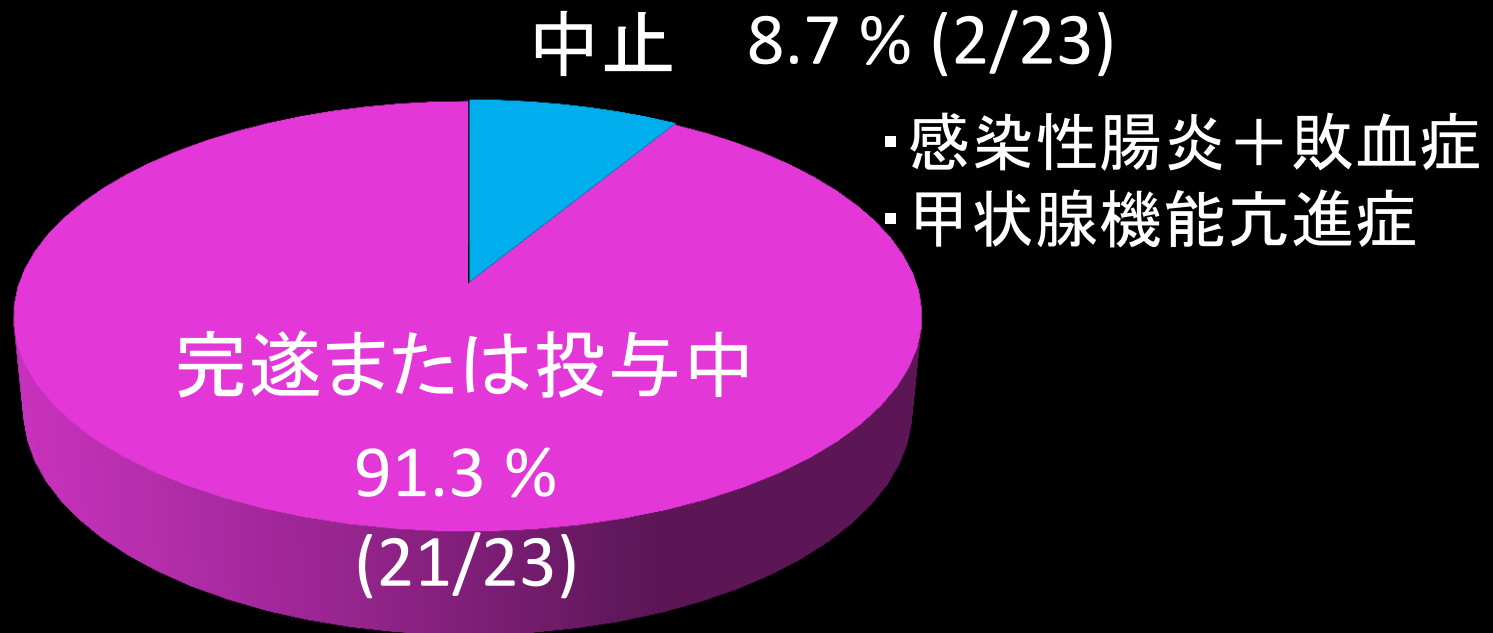


n=12



n=11

PEG-IFN α 2b+RBV+SMV3剤併用療法中止率

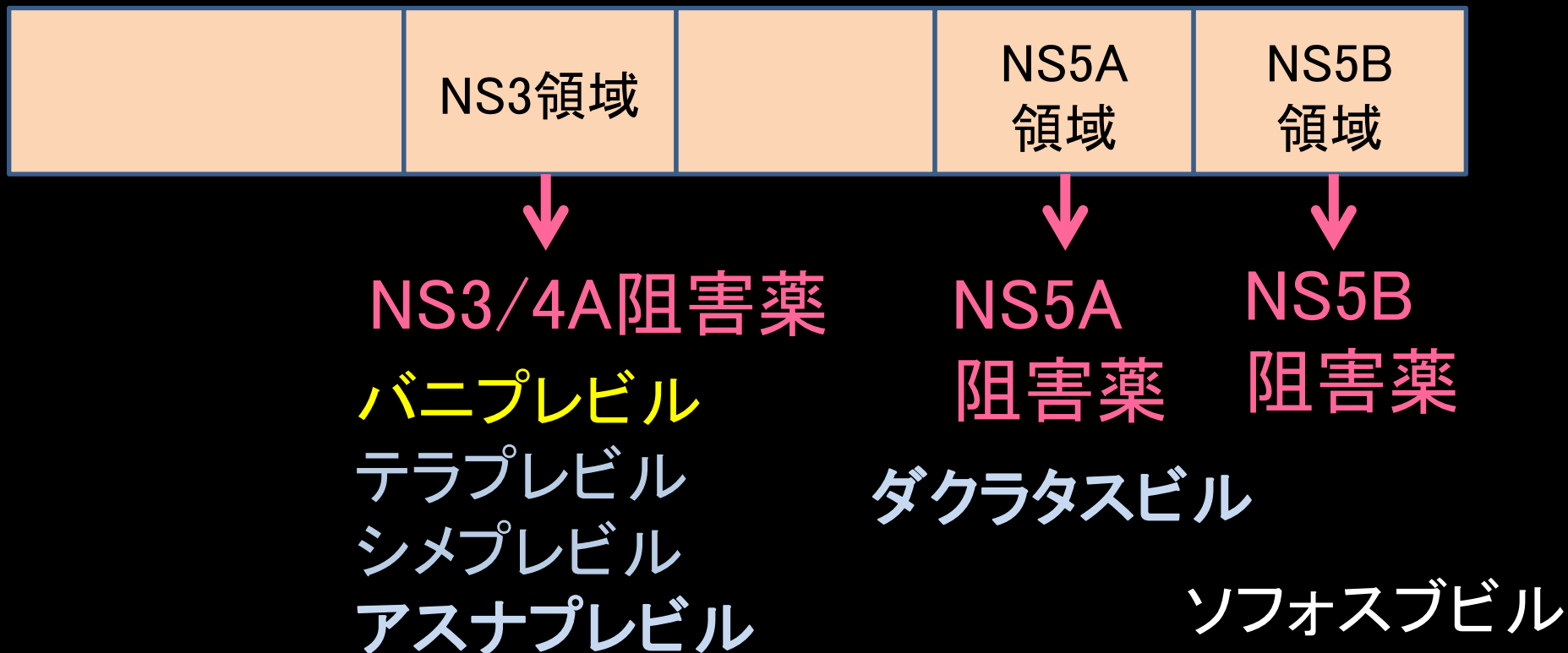


テラプレビルに比べると中止率が減少したが、インターフェロンに伴う副作用があるので注意する必要がある。

バニプレビル併用療法

新規治療薬 バニプレビル

2014年12月～



バニプレビル国内第3相試験

初回治療例

前治療再燃例

バニプレビル12週

ペグインターフェロン α 2b

リバビリン

前治療無効例

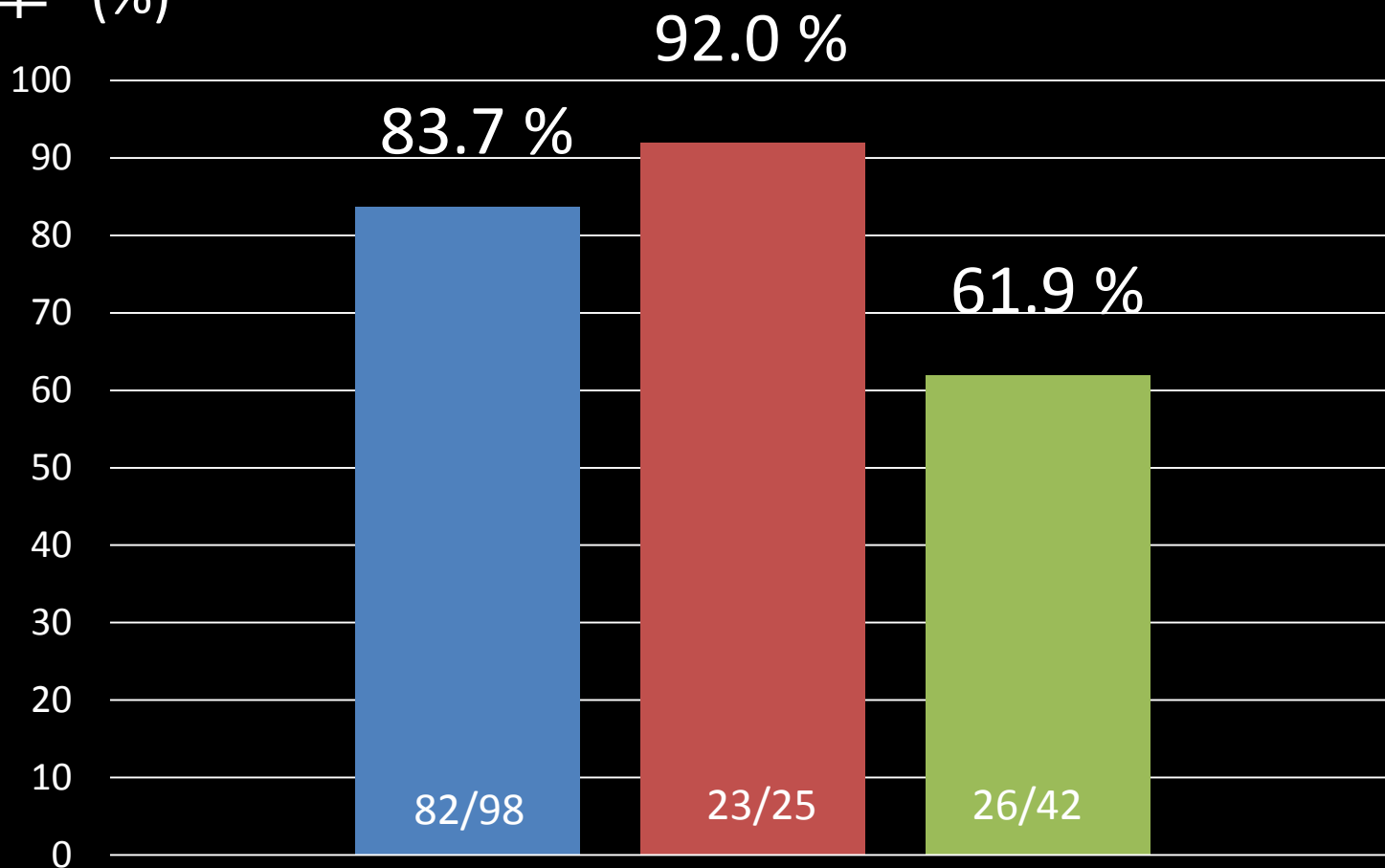
バニプレビル24週

ペグインターフェロン α 2b

リバビリン

バニプレビル国内第3相試験 治療成績

SVR率 (%)



SVR率

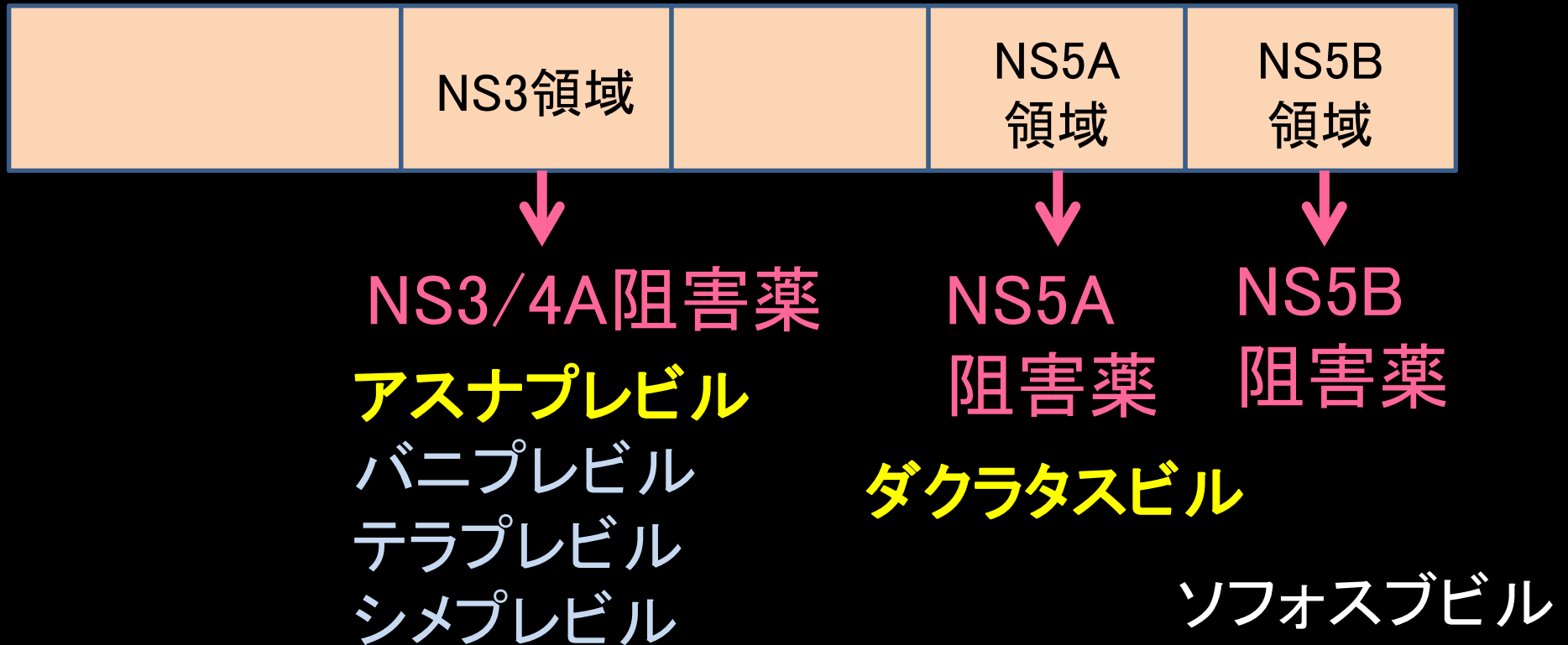
■ 初回治療例

■ 前治療再燃例

■ 前治療無効例

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法

インターフェロンを使わない治療法 ダクラタスビル+アスナプレビル 2014年9月～



ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法

ダクラタスビル(ダクルインザ)

- ・NS5A複合体阻害薬
- ・1回60mg、1日2回
- ・24週間連日



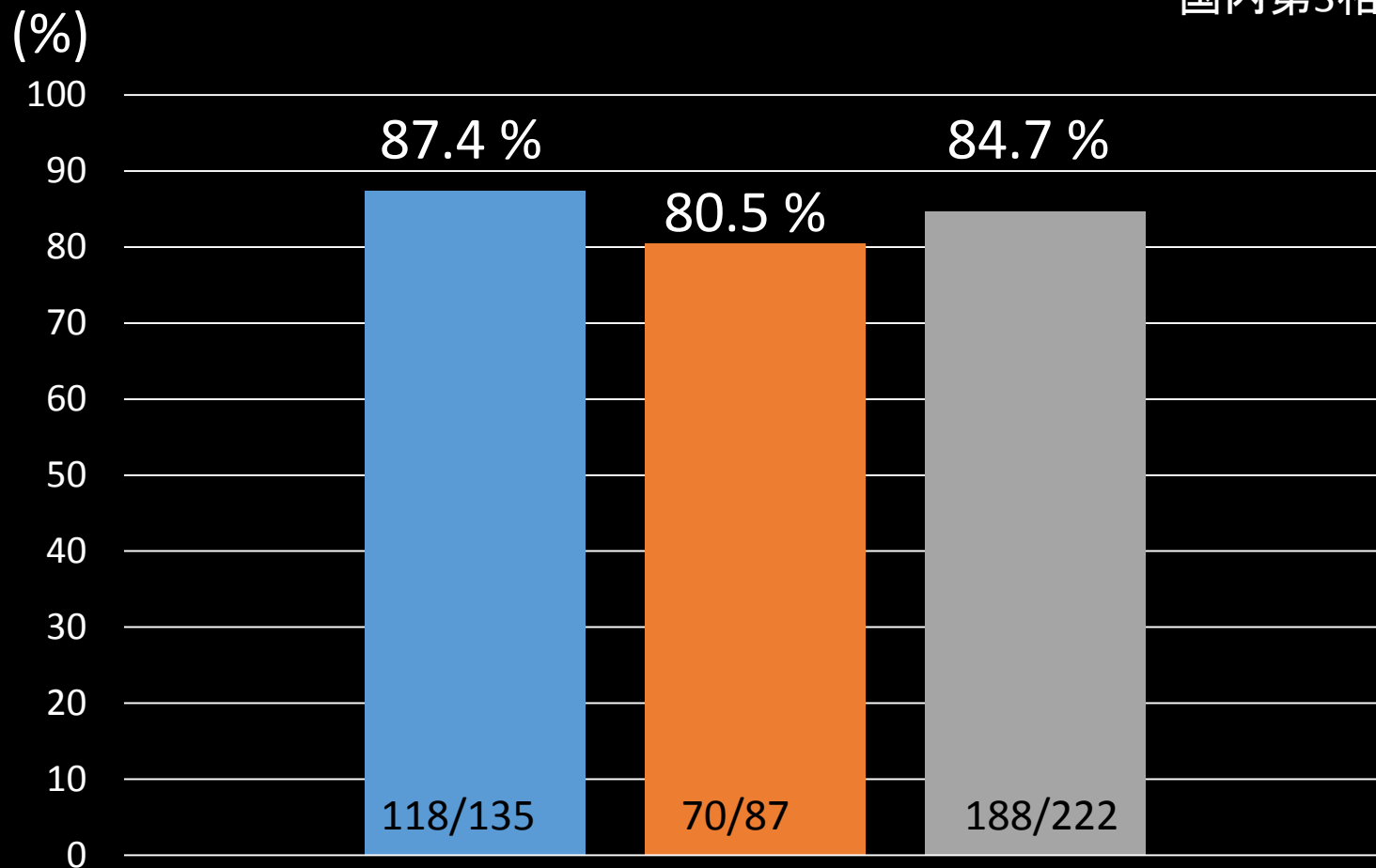
アスナプレビル(スンベプラ)

- ・NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬
- ・1回100mg、1日2回
- ・24週間連日



ダクラタスビル(NS5A複製複合体阻害薬) + アスナプレビル(NS3/4A プロテアーゼ阻害薬) 治療効果

国内第3相試験



■ IFN不適格・不耐容 ■ 前治療無効 ■ 合計

投与前の耐性変異出現比率

国内第3相試験 214～221例

・ダクラタスビル(NS5A領域)に対する耐性変異

Y93H検出 14.0 % (30/214例)

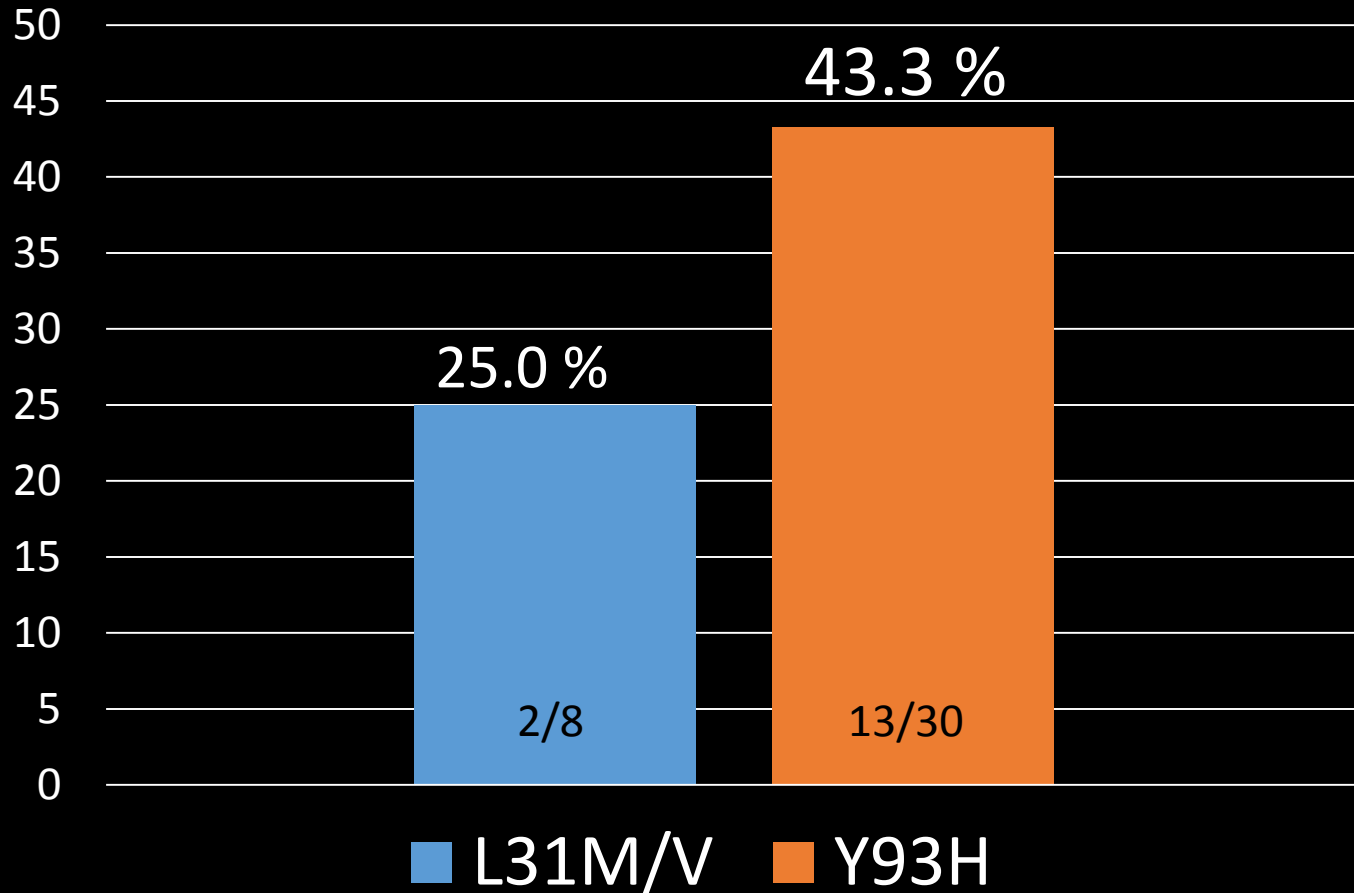
L31M/V検出 3.7 % (8/214例)

・アスナプレビル(NS3/4A領域)に対する耐性変異

D168E検出 0.9 % (2/221例)

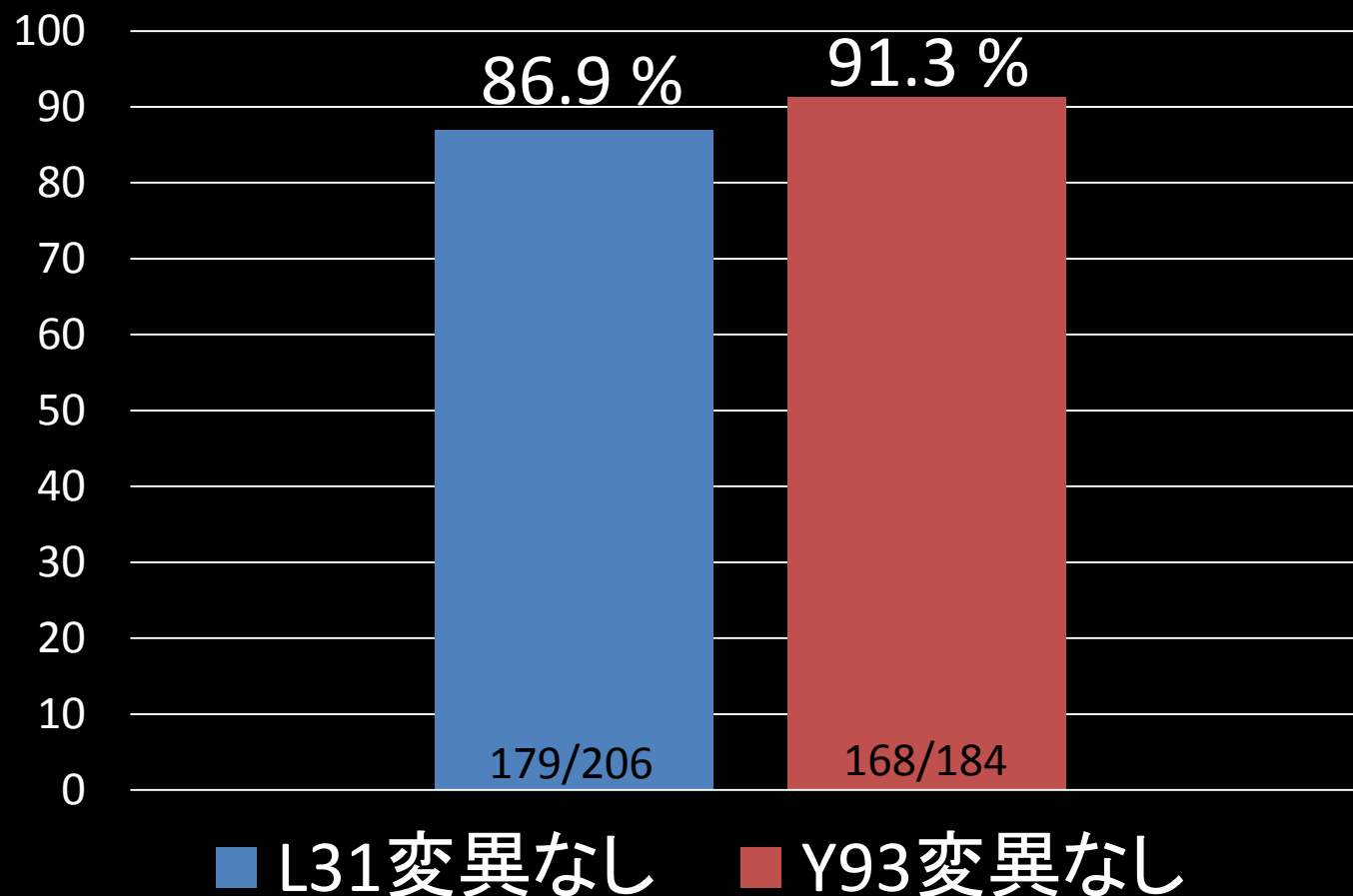
ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法における NS5A耐性変異例における治療効果

SVR率(%)



- ・耐性変異ウィルスを持った患者さんに対する治療効果は不良
- ・治療の前に耐性ウィルスの有無について調べるように

薬剤耐性ウイルスがない患者での治療効果



耐性変異ウイルスのない患者さんに対する治療効果は良好

ウィルスが消えなかった時の問題点

Table 3. Resistance-associated polymorphisms in patients with virologic failure.

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	

Suzuki et al. Journal of hepatology 2013, 58(4), 655-662

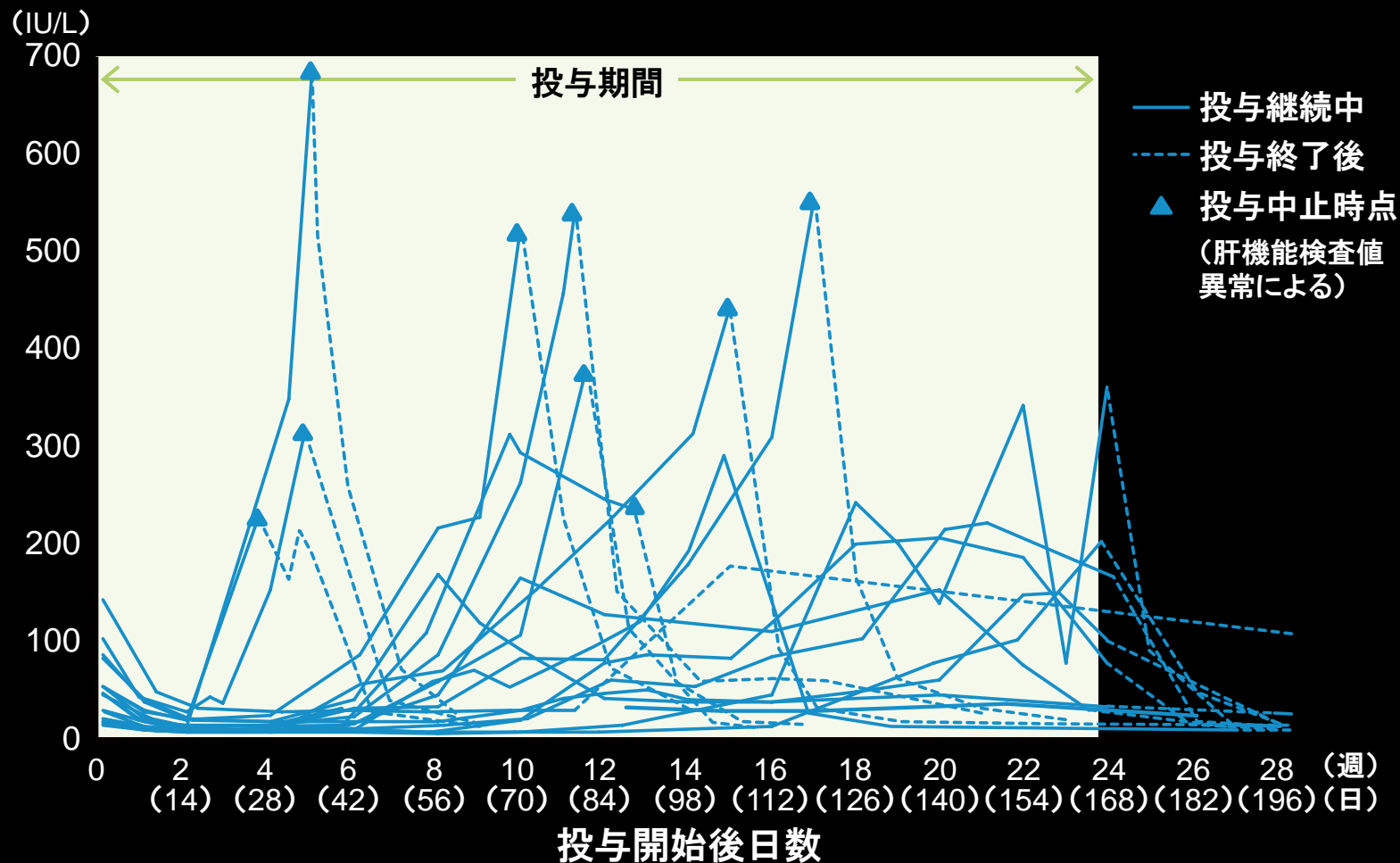
治療に失敗すると高率にL31, Y93, D168の変異が出現する

➡ 次世代薬による治療の効果が不良になる

投与中の有害事象及び 臨床検査値異常 (Grade3/4)

n (%)	IFN不適格未治療 /不耐容例 (n = 135)	前治療 無効例 (n = 87)	合計 (n=222)
重篤な有害事象	9 (6.7)	4 (4.6)	13 (5.9)
死亡	0	0	0
有害事象, 全Grade (>10%)			
鼻咽頭炎	40 (29.6)	27 (31.0)	67 (30.2)
頭痛	18 (13.3)	17 (19.5)	35 (15.8)
ALT増加	24 (17.8)	11 (12.6)	35 (15.8)
AST増加	18 (13.3)	10 (11.5)	28 (12.6)
発熱	12 (8.9)	15 (17.2)	27 (12.2)
臨床検査値異常, Grade3/4 (>3%)			
ALT上昇	12 (8.9)	4 (4.6)	16 (7.2)
AST上昇	10 (7.4)	2 (2.3)	12 (5.4)
ヘモグロビン減少	6 (4.4)	1 (1.1)	7 (3.2)

IFN不適格未治療/不耐容患者におけるALTの推移



* 投与開始後、ALTが150 IU/L以上に増加した患者

ダクラタスビル＋アスナプレビル併用療法 治療適応患者

- ・ジェノタイプ1
- ・慢性肝炎または代償性肝硬変

(ジェノタイプ2型の患者さんには使えません)

・IFN治療不適格患者

高齢者、うつ病、血小板数低値、貧血、白血球数減少、自己免疫疾患などの患者

・IFN治療不耐容患者

以前にIFN治療を受けたが副作用のため中止した患者

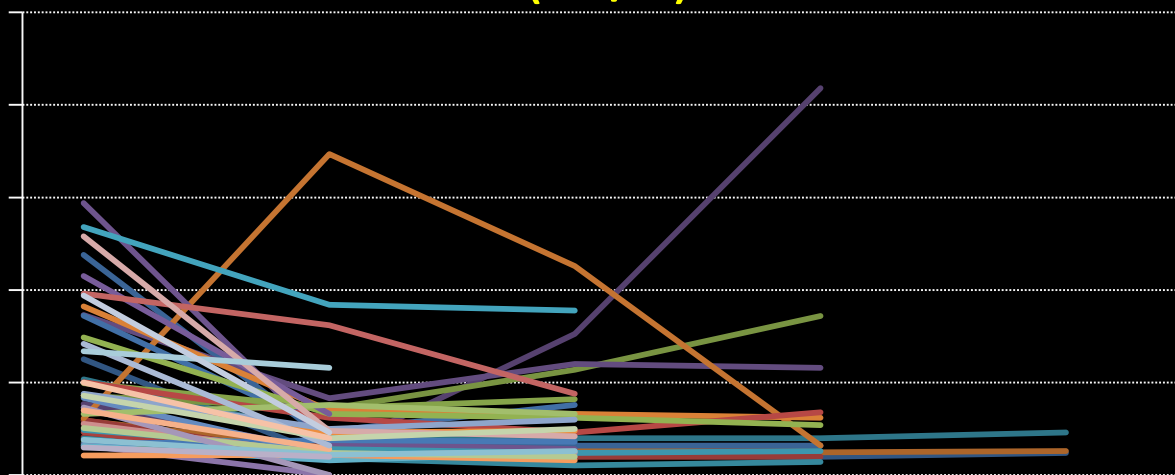
・IFN治療無効患者

以前のIFN治療で1回もウイルスが陰性化しなかった患者

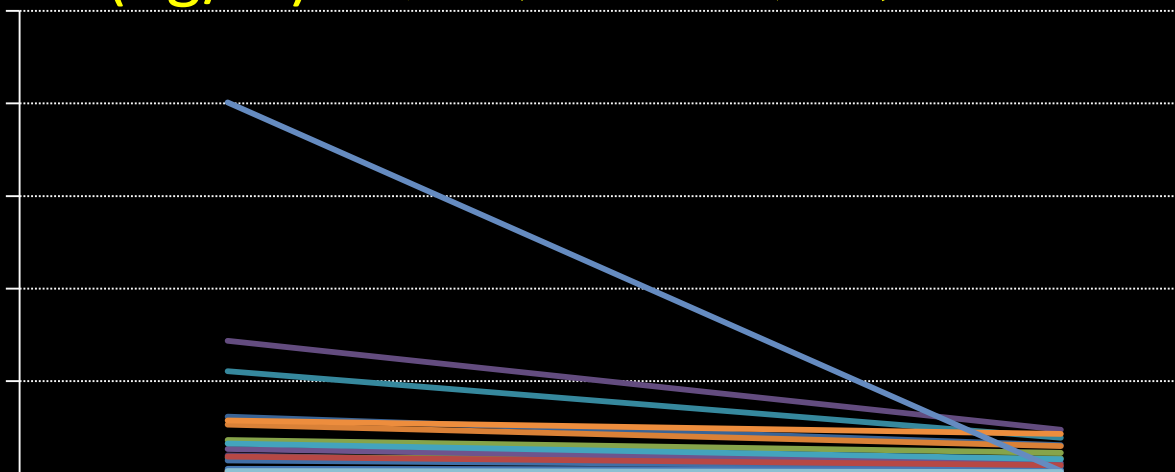
[IFN治療が可能な患者さんや前回のIFN治療効果が再燃(治療中に一度ウイルスが消失)であった患者さんには使えません]

当院での治療症例の経過 投与開始後のALT値とAFP値

ALT(IU/L)



AFP(ng/dl) (肝臓がんの腫瘍マーカー)



症例1

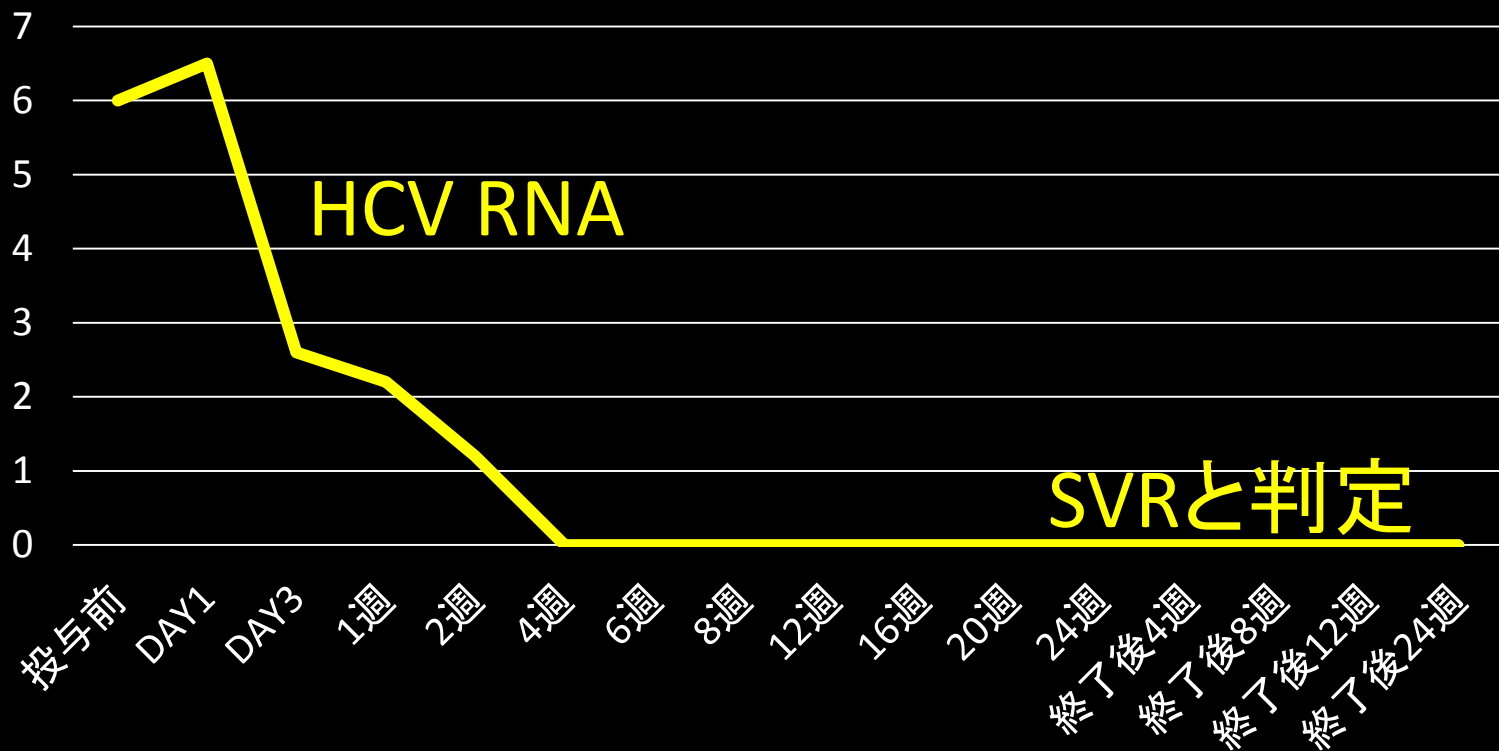
66歳, 女性

HCV RNAの推移

HCV RNA
(Log IU/ml)

ダクラタスビル 60mg/日

アスナプレビル 200mg/日






ほとんどの患者は8週以内にウィルスが陰性化する

ダクルインザ+スンベプラ治療手帳

記入例

くすりを飲んだら記録しましょう

1週目

日付	6/1	6/2	6/3
ダクルインザ錠 	○	○	○
スンベプラカプセル 	○	○	○
スンベプラカプセル 	○	○	○
体温	36.7℃	36.8℃	37.0℃
気になる症状 があれば ご記入ください			頭痛あり

体温を測って記入しましょう

特記事項 治療に関して気になる点や医師への質問等があればご記入ください

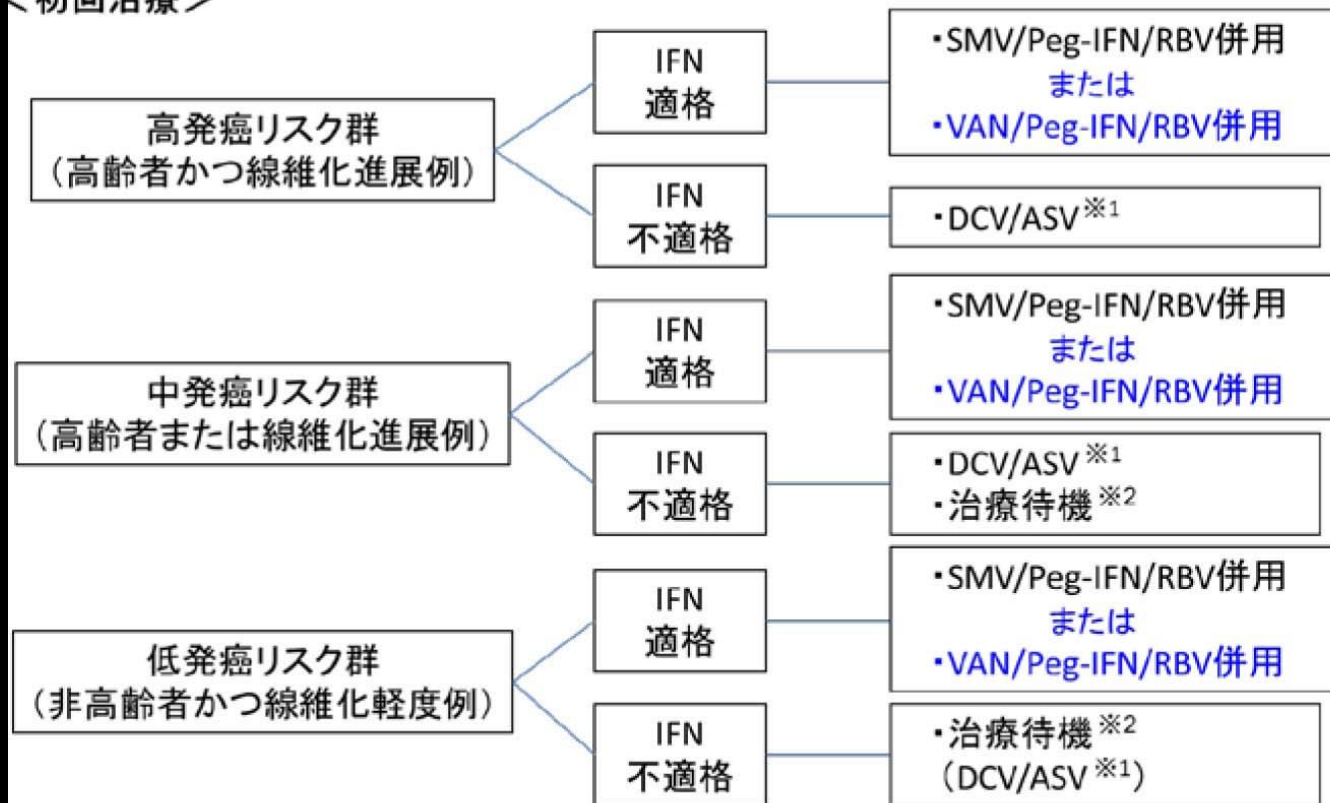
3日の頭痛は翌日には良くなりました。

飲み忘れがないように！

図11 ゲノタイプ1型・高ウイルス量・治療フローチャート(初回治療)

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。

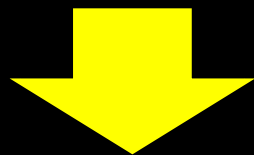
※2 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期を行う。

現在、肝ひご療法を行っている人は

肝ひご療法を行っている理由

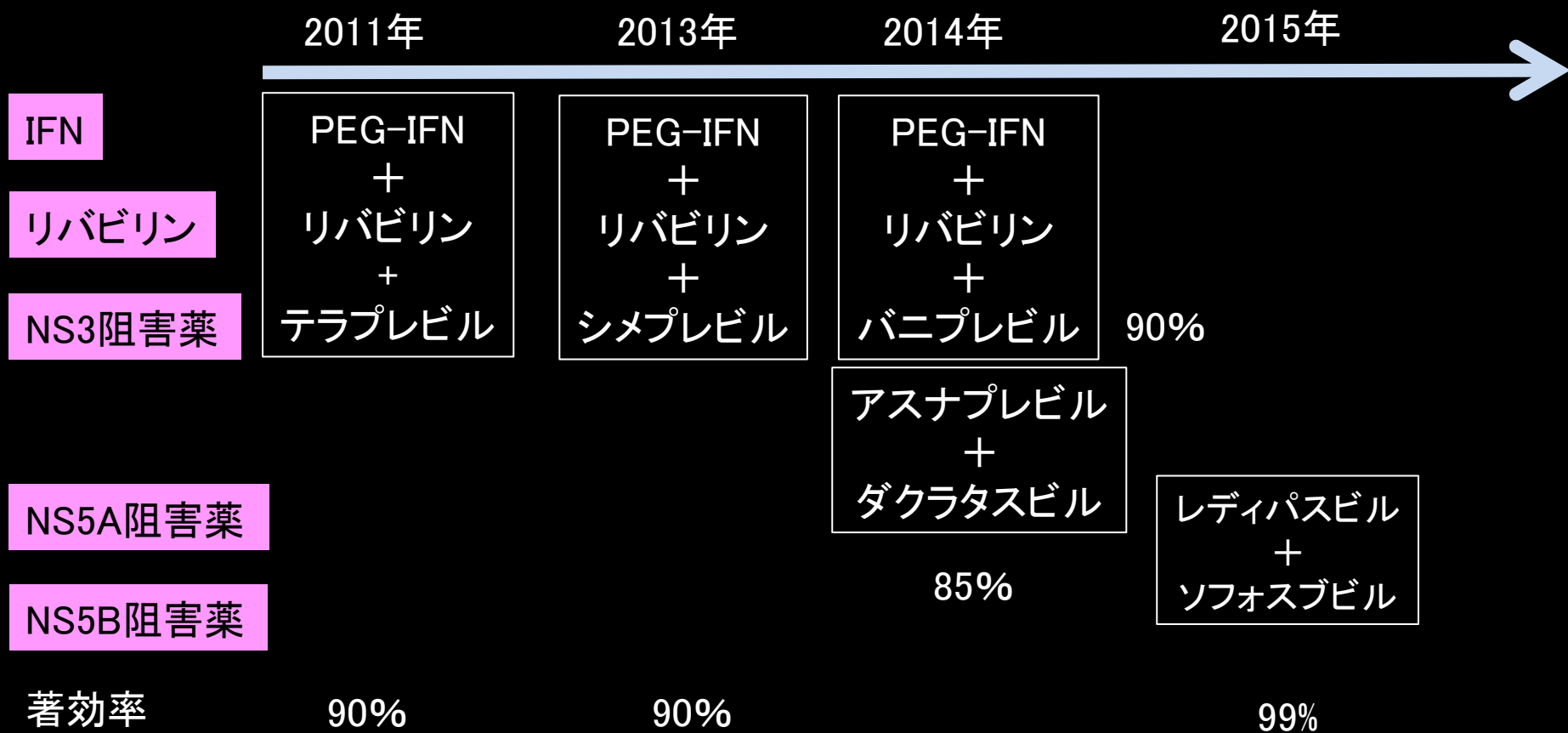
- IFN治療が効かなかった
- IFN治療が使えない
(高齢、うつ病、自己免疫疾患、血小板数低値など)
- IFN治療が効く可能性が低かった

- IFN治療や経口抗ウイルス薬により患者の約90%はウイルス駆除が可能です。
- 今年はもっと治療効果の高い薬が出る予定です。



治療法の見直しが必要です

1型高ウィルス量のC型慢性肝炎 今後の展望



- ・経口抗ウィルス薬は治療がうまくいかないとなり、耐性ウィルスが発生する
- ・今後さらに治療効果の高い治療法が出てくるので、いつ治療するかが問題