

2013年12月6日（金），国府台

平成25年度 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
看護師向け研修会

C型肝炎の治療：最新情報

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
持田 智

C型肝炎ウイルス（HCV）と肝癌

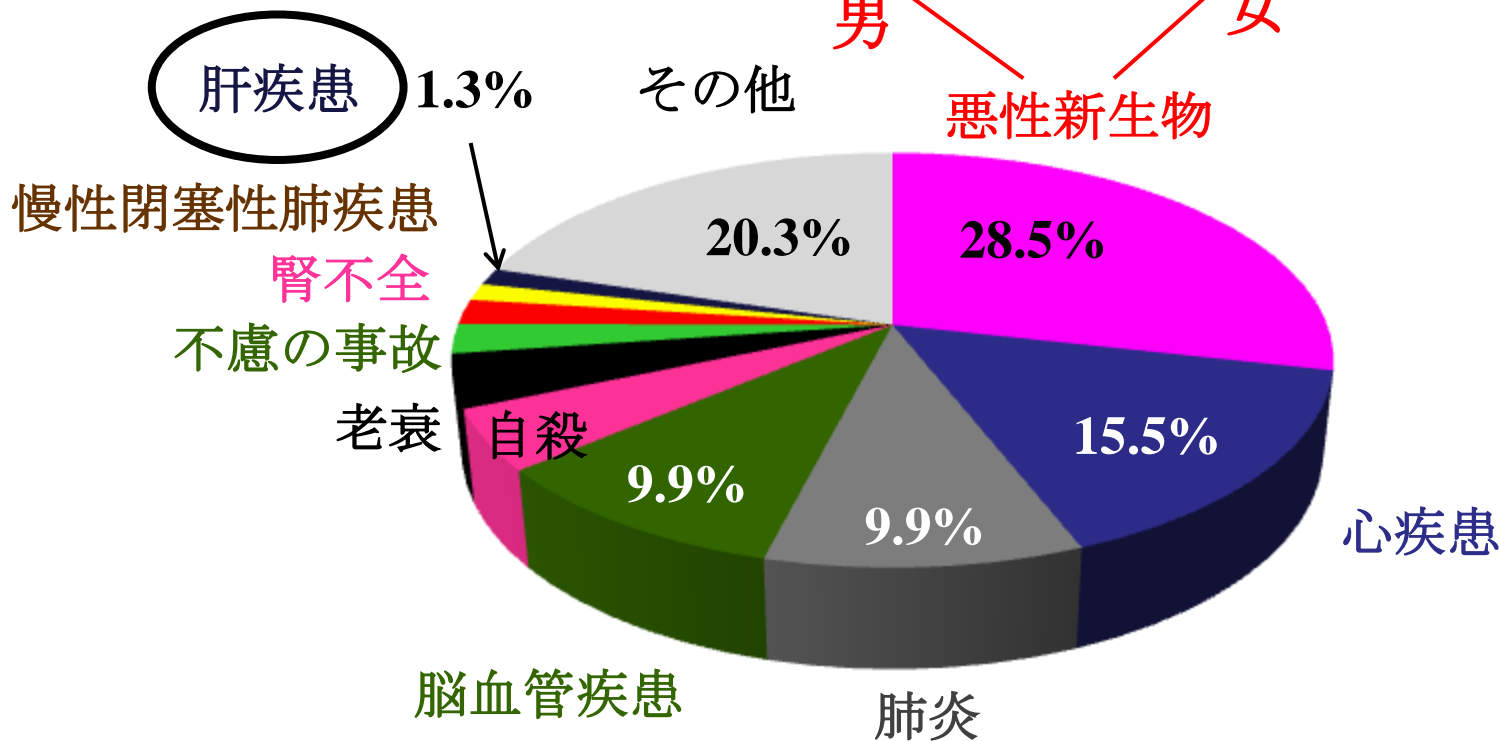
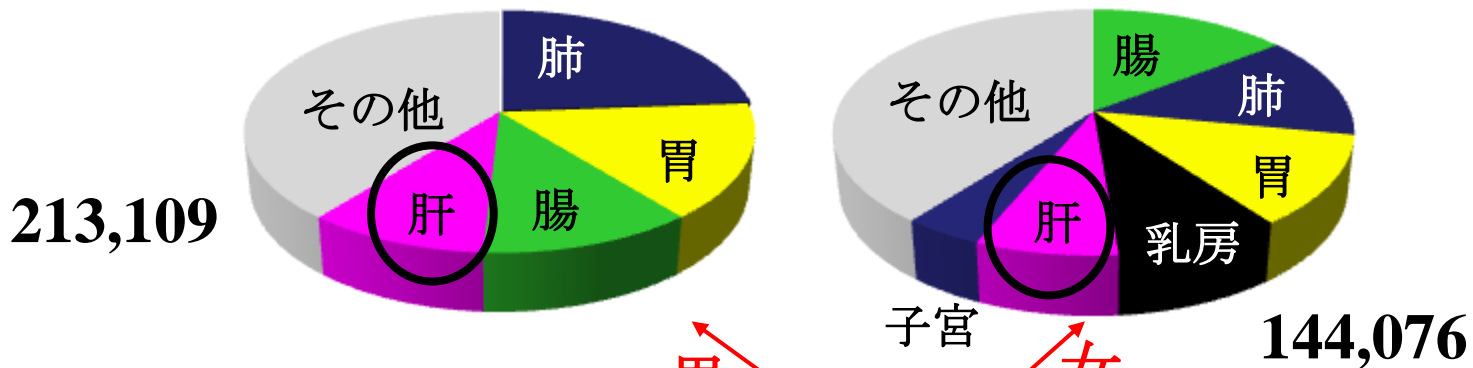
C型肝炎の抗ウイルス療法：歴史的変遷

第一世代DAAによる3剤併用療法：総括と残された問題

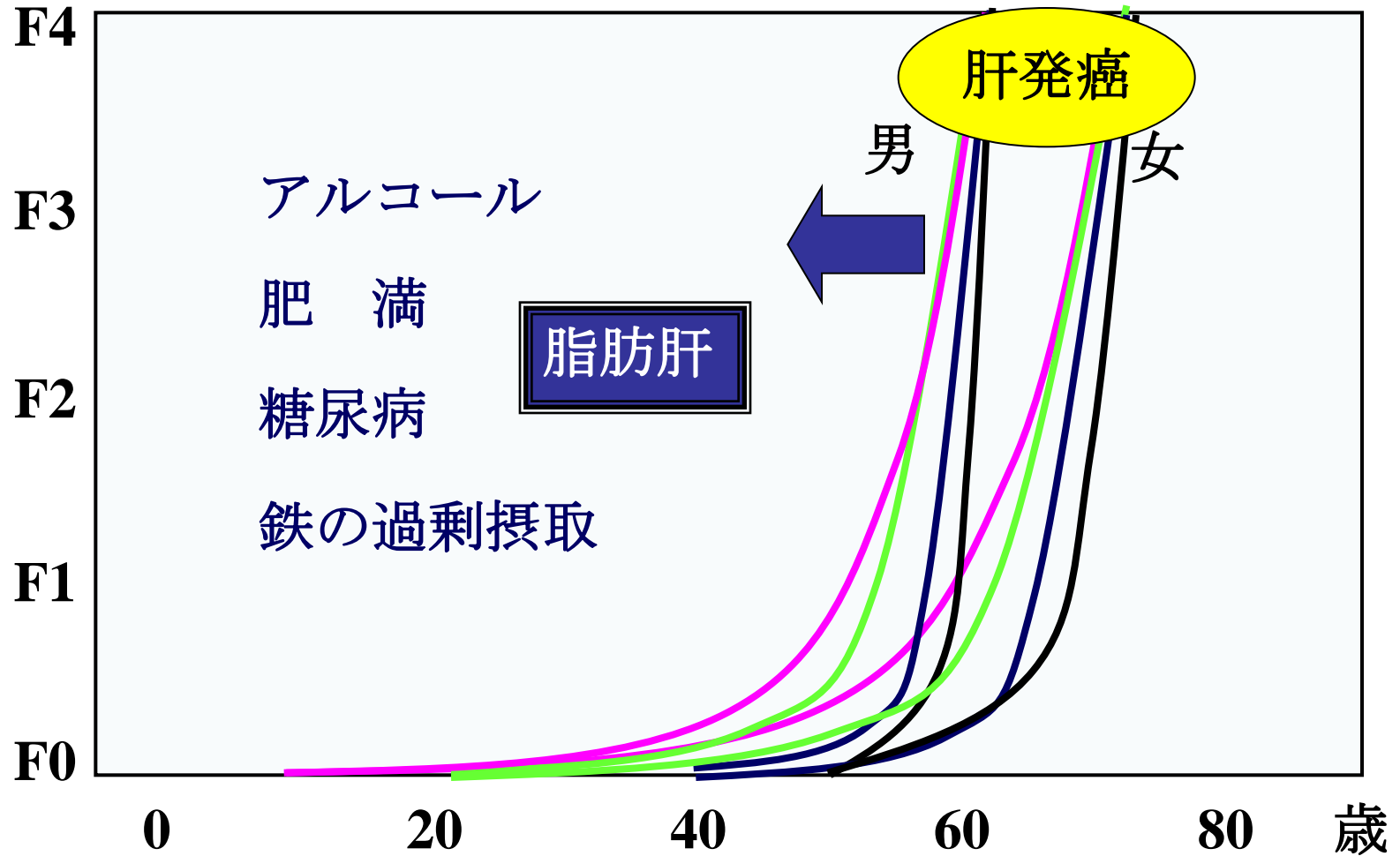
第二世代DAAによる治療の幕開けと新薬開発の状況

死因順位（平成23年）

総死亡者数：1,253,463



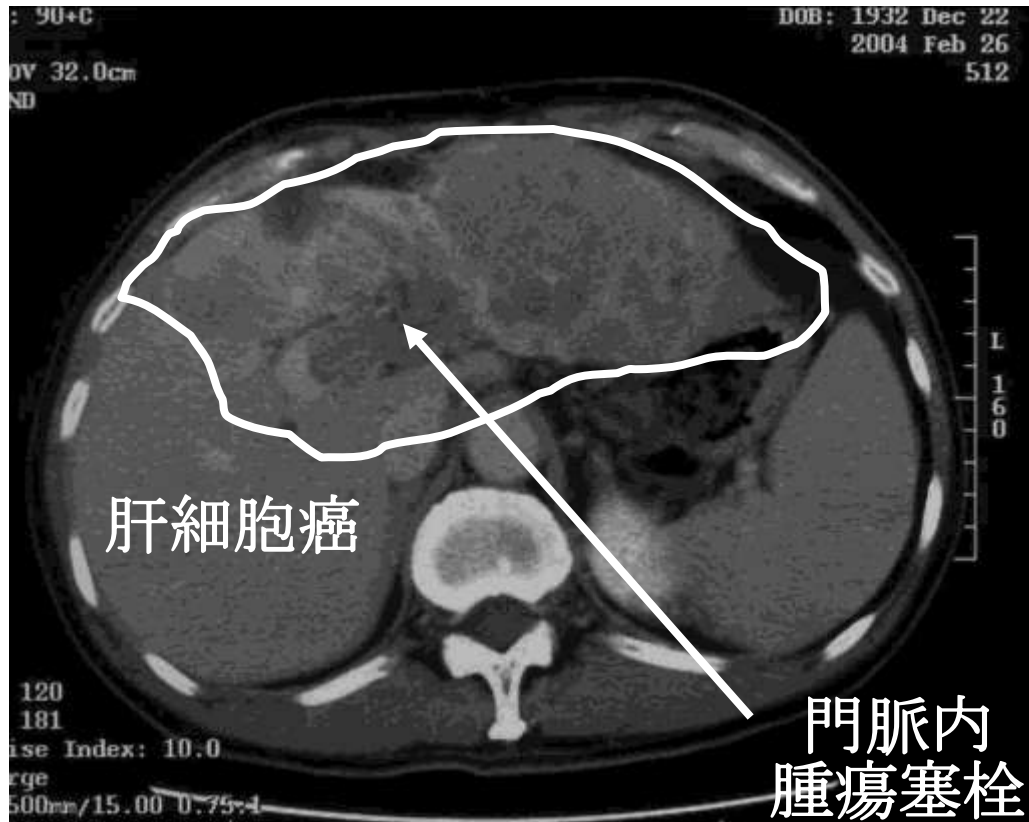
HCV持続感染後の肝線維化進展



71歳, 男

- 15年前に健診でALT (GPT) 高値, HCV陽性を指摘されるも放置 -

上腹部痛が出現して受診



AFP	315,080	ng/mL
PIVKA-II	9,000	mAU/mL

血小板	20.5	万/mm ³
アルブミン	4.1	g/dL
ビリルビン	0.5	mg/dL
PT	83	%
AST	75	IU/L
ALT	45	IU/L

C型慢性肝疾患の治療

第1目標

ウイルス排除

HCV-RNA陰性

ALT正常

インターフェロン
リバビリン
プロテアーゼ阻害薬

第2目標

無症候性
キャリア化

HCV-RNA陽性

ALT正常

肝庇護療法

第3目標

肝炎活動性
の低下

ALT低下

2013年12月6日（金），国府台

平成25年度 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
看護師向け研修会

C型肝炎の治療：最新情報

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
持田 智

C型肝炎ウイルス（HCV）と肝癌

C型肝炎の抗ウイルス療法：歴史的変遷

第一世代DAAによる3剤併用療法：総括と残された問題

第二世代DDAによる治療の幕開けと新薬開発の状況

C型慢性肝疾患にIFN治療の変遷

- 1992年 慢性肝炎に対するIFN- α , β の保険認可 (活動性, 6ヶ月間)
- 1997年 非活動性症例への適応拡大
- 2000年 再投与の保険認可 (再燃例のみ)

C型慢性肝炎に対するIFN治療の効果

標準的な6ヶ月の単独療法でウイルス排除（SVR）が得られる率

		HCV serotype		
		1型	2型	
HCV-RNA量	以上 5 Log IU/mL	難治例 5%	30%	40-50%
	未満	40~60%	50~70%	60~80%
		1b	2b	2a

C型慢性肝疾患にIFN治療の変遷

- 1992年 慢性肝炎に対するIFN- α , β の保険認可 (活動性, 6ヶ月間)
- 1997年 非活動性症例への適応拡大
- 2000年 再投与の保険認可 (再燃例のみ)
- 2001年 コンセンサスIFNの保険認可
リバビリン併用IFN- α 2b 療法の保険認可 (高ウイルス量, 24週間)
- 2002年 投与期間の撤廃 (長期投与の認可)
- 2003年 ペグIFN- α 2aの保険認可
- 2004年 リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 48週間)
- 2005年 IFN- α の在宅自己注射の保険認可
リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の適応拡大 (2型, 高ウイルス量, 24週間)

Genotype 1b, 高ウイルス量 (難治性) 症例におけるSVR率

100
(%)

全国成績

50

50%

14%

16%

20%

5%

0

IFN- α
単独

24 週間

IFN- α con
単独

24 週間

Peg-IFN
単独

48 週間

IFN- α 2b
リハビリリン

24 週間

Peg-IFN
リハビリリン

48 週間

1992~2000年

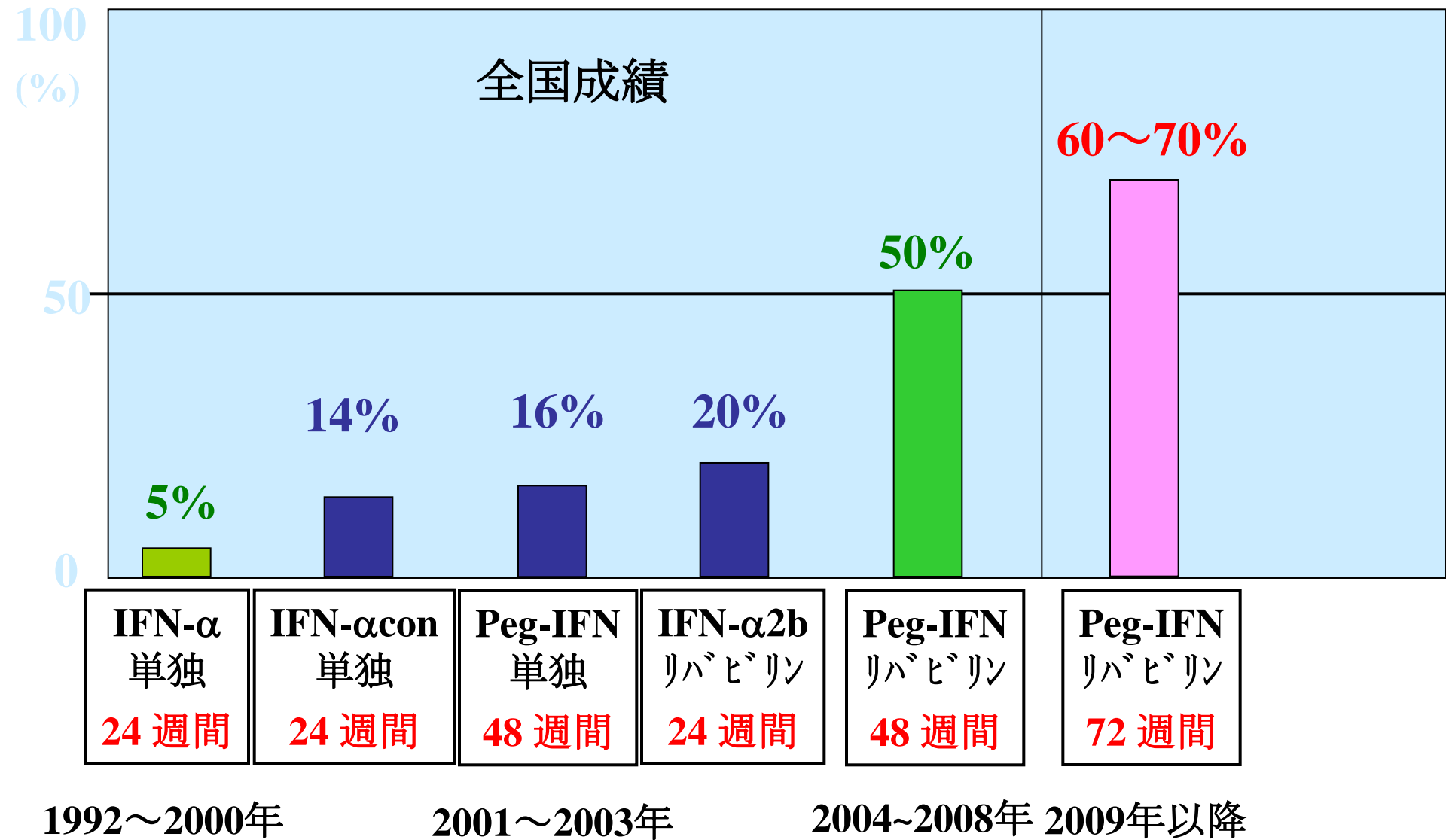
2001~2003年

2004年以降

C型慢性肝疾患にIFN治療の変遷

- 1992年 慢性肝炎に対するIFN- α , β の保険認可 (活動性, 6ヶ月間)
- 1997年 非活動性症例への適応拡大
- 2000年 再投与の保険認可 (再燃例のみ)
- 2001年 コンセンサスIFNの保険認可
リバビリン併用IFN- α 2b 療法の保険認可 (高ウイルス量, 24週間)
- 2002年 投与期間の撤廃 (長期投与の認可)
- 2003年 ペグIFN- α 2aの保険認可
- 2004年 リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 48週間)
- 2005年 IFN- α の在宅自己注射の保険認可
リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の適応拡大 (2型, 高ウイルス量, 24週間)
- 2006年 IFN- β の肝硬変への適応拡大
- 2007年 リバビリン併用ペグIFN- α 2a 療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 48週間)
- 2009年 リバビリン併用療法の延長投与 (1型, LVR例, 72週間)

Genotype 1b, 高ウイルス量 (難治性) 症例におけるSVR率



C型慢性肝炎に対するIFN治療

HCV serotype

1型

2型

以上

**Peg-IFNリハ
ビリン併用
(48-72週)**

**Peg-IFNリハビリン併用
(24週)**

5 Log IU/mL

未満

IFN, Peg-IFN単独療法

HCV-RNA量

1b

2b

2a

HCV genotype

リバビリン併用ペグインターフェロン治療の 効果を規定する要因

ウイルス側

Genotype

Serum HCV-RNA levels

ISDR

Core 70 and 91 mutations

宿主側

Age & Sex

IL28B gene SNPs

薬物投与量

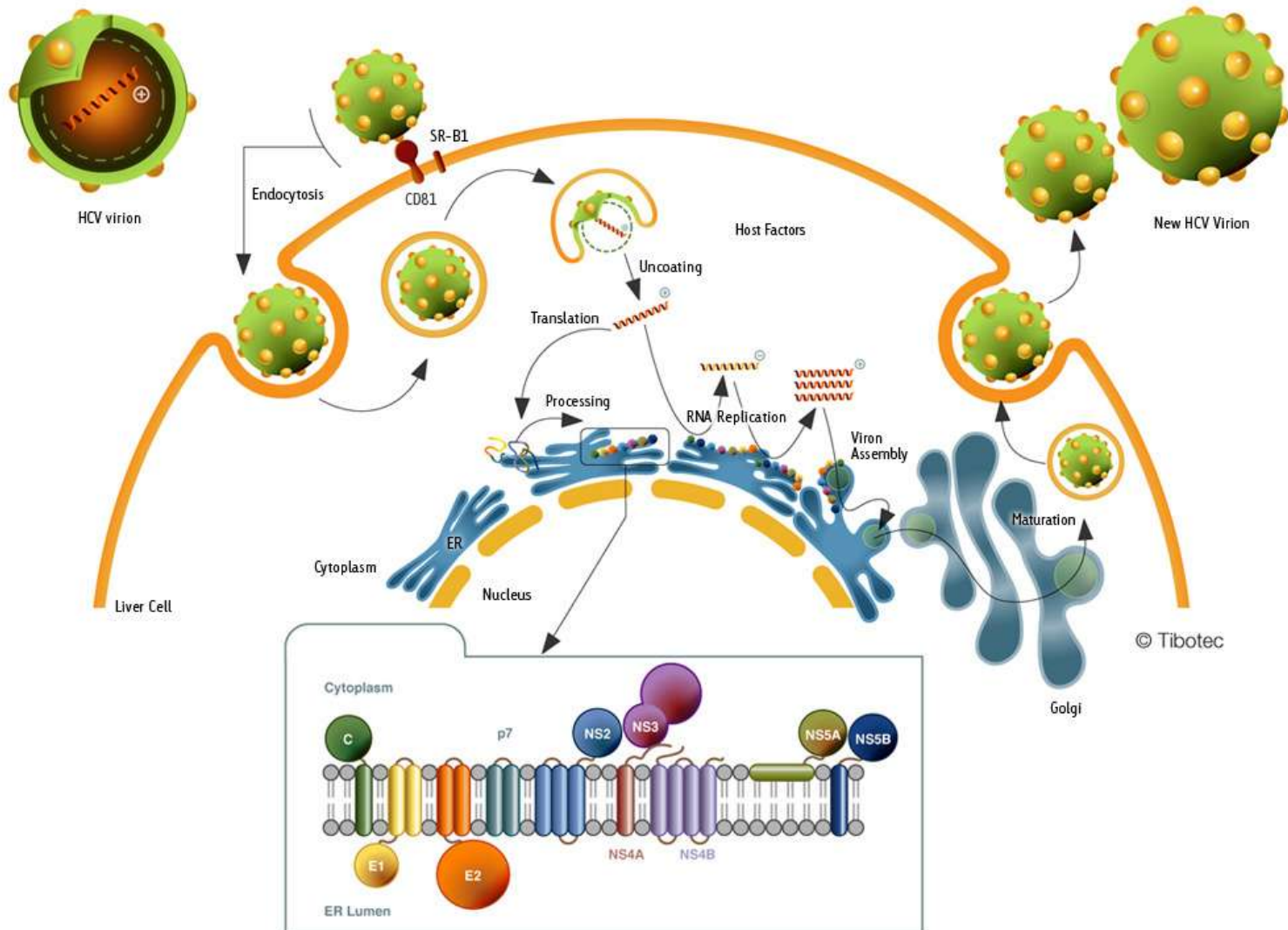
Ribavirin & Peg-IFN

ITPA gene SNPs

C型慢性肝疾患にIFN治療の変遷

- 1992年 慢性肝炎に対するIFN- α , β の保険認可 (活動性, 6ヶ月間)
- 1997年 非活動性症例への適応拡大
- 2000年 再投与の保険認可 (再燃例のみ)
- 2001年 コンセンサスIFNの保険認可
- リバビリン併用IFN- α 2b 療法の保険認可 (高ウイルス量, 24週間)
- 2002年 投与期間の撤廃 (長期投与の認可)
- 2003年 ペグIFN- α 2aの保険認可
- 2004年 リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 48週間)
- 2005年 IFN- α の在宅自己注射の保険認可
- リバビリン併用ペグIFN- α 2b 療法の適応拡大 (2型, 高ウイルス量, 24週間)
- 2006年 IFN- β の肝硬変への適応拡大
- 2007年 リバビリン併用ペグIFN- α 2a 療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 48週間)
- 2009年 リバビリン併用療法の延長投与 (1型, LVR例, 72週間)
- 2011年 リバビリン併用ペグIFN- α 2a 療法の肝硬変への適応拡大
- テラプレビル併用療法の保険認可 (1型, 高ウイルス量, 24週間)

DAA : Direct-Acting Antiviral Agents



2013年12月6日（金），国府台

平成25年度 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
看護師向け研修会

C型肝炎の治療：最新情報

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
持田 智

C型肝炎ウイルス（HCV）と肝癌

C型肝炎の抗ウイルス療法：歴史的変遷

第一世代DAAによる3剤併用療法：総括と残された問題

第二世代DAAによる治療の幕開けと新薬開発の状況

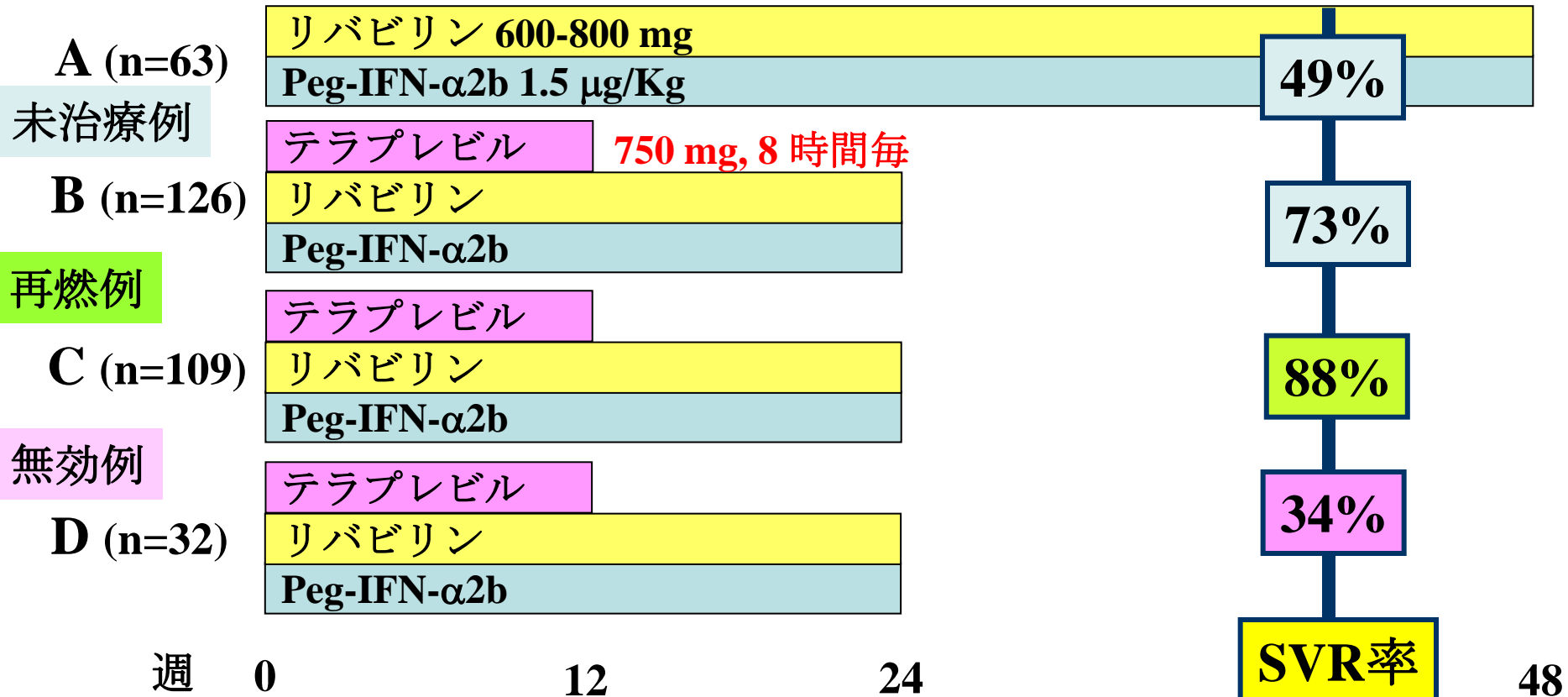
C型慢性肝炎に対するテラプレビルの有用性

- 日本における治験 -

対象： Genotype 1b, 高ウイルス量例 (n=330)

方法： 未治療例 (n=199) : 2群の無作為比較試験

再燃例 (n=109) , 無効例 (n=32) : 1群での検討



平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療のガイドライン

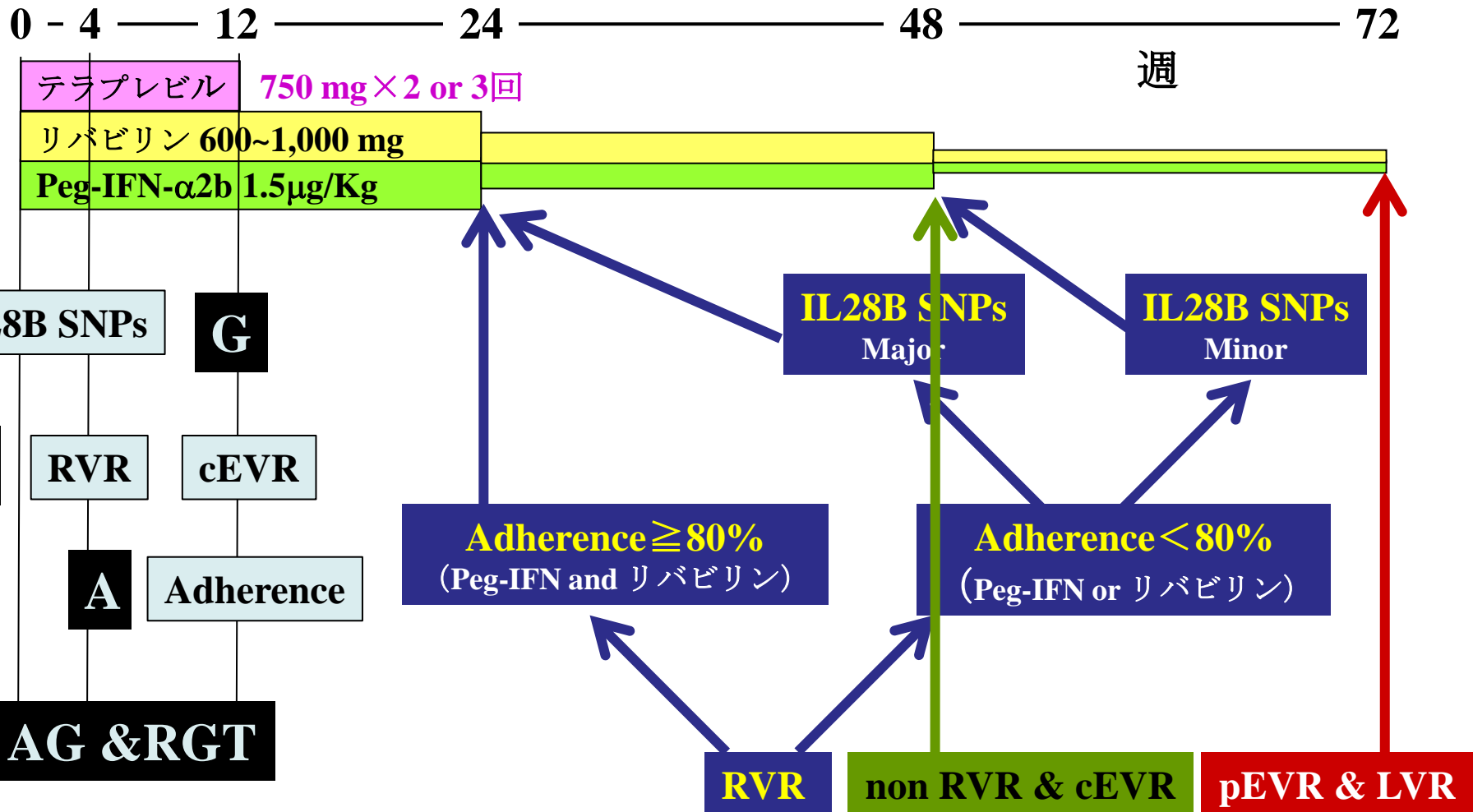
- 厚生労働省研究班 -

HCV-RNA量	HCV Genotype	
	1b型	2a, 2b型
以上 5 Log IU/mL	Peg-IFN- α 2b (24週) リバビリン (24週) + テラプレビル (12週)	Peg-IFN- α 2b or IFN- β + リバビリン (24週)
未満	IFN (24週) Peg-IFN- α 2a (24-48週)	IFN (8-24週) Peg-IFN- α 2a (24-48週)

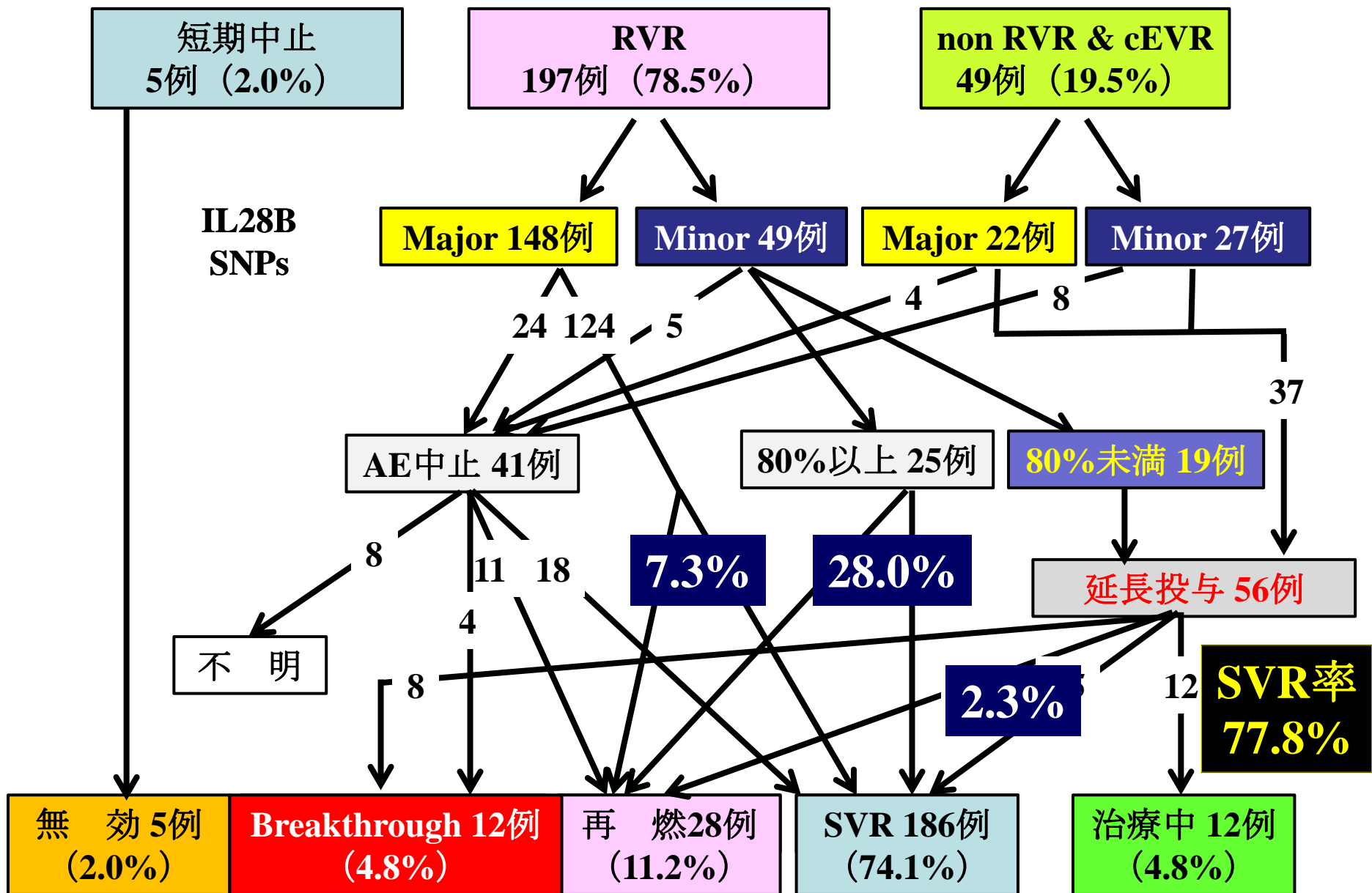
- Genotype 1b型, 高ウイルス量ではIL28B SNPs, コア70と91の変異, ISDRを参考にして治療の適応を決定する
- 年齢, 性別, Hb値を考慮して, Telaprevirを含む3剤併用療法が困難な場合はIFNとRibavirinの併用療法を考慮する
- 鬱合併例, 高齢者ではIFN- β とRibavirinの併用療法を選択することが望ましい

埼玉肝臓病研究会

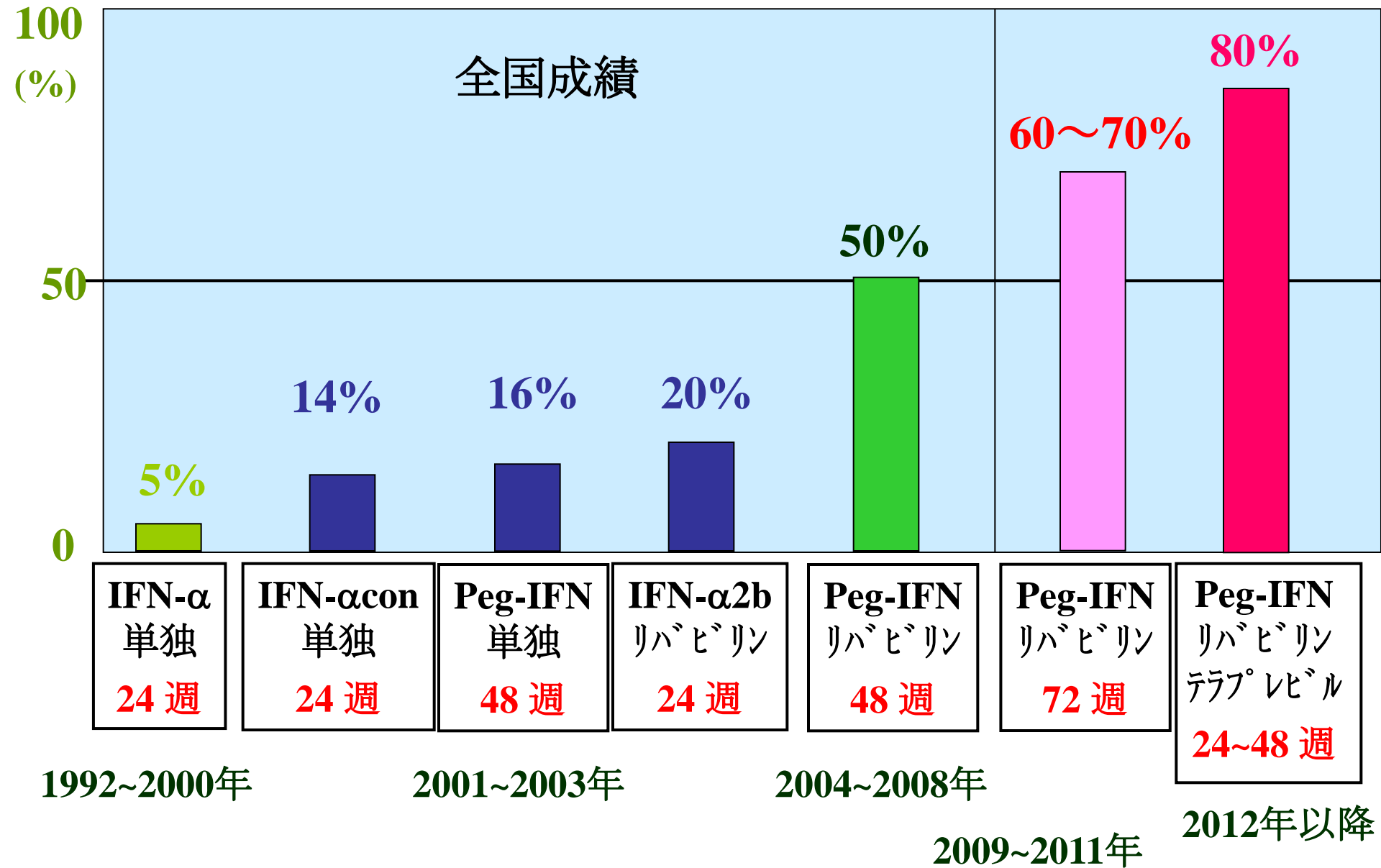
- テラプレビル, リバビリン, Peg-IFN-α2b 併用療法 -



2013年1月31日までに導入した251例

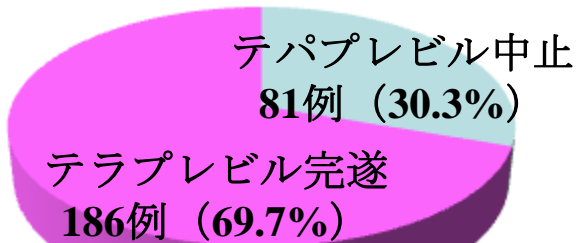


Genotype 1b, 高ウイルス量 (難治性) 症例におけるSVR率

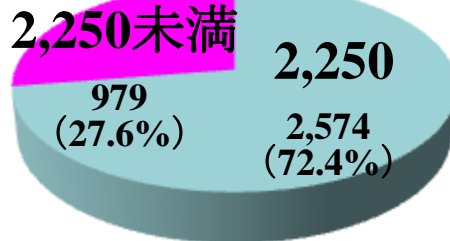


3剤併用療法における副作用

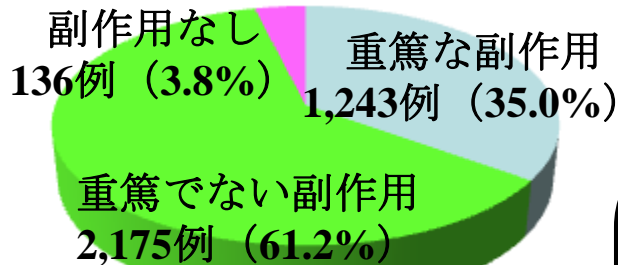
治験
(267例)



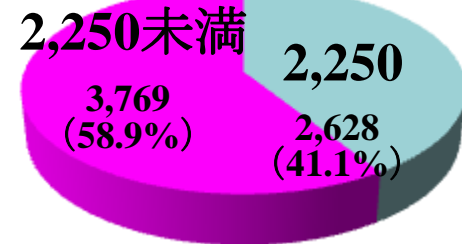
テラプレビル開始量 (mg/日)



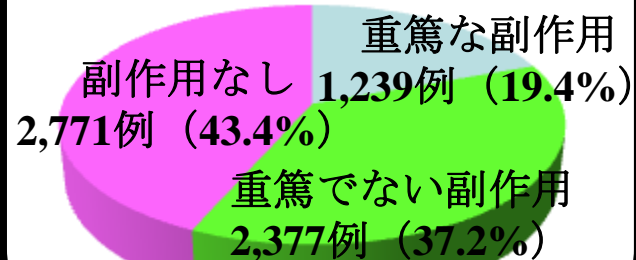
中間集計
(3,553例)



テラプレビル開始量 (mg/日)



2012年5月9日以降
(6,388例)



- 貧血
- 皮膚症状
- 吐き気
- 高尿酸血症
- 腎障害
- 感染症
- 眼底病変

2013年12月6日（金），国府台

平成25年度 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
看護師向け研修会

C型肝炎の治療：最新情報

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
持田 智

C型肝炎ウイルス（HCV）と肝癌

C型肝炎の抗ウイルス療法：歴史的変遷

第一世代DAAによる3剤併用療法：総括と残された問題

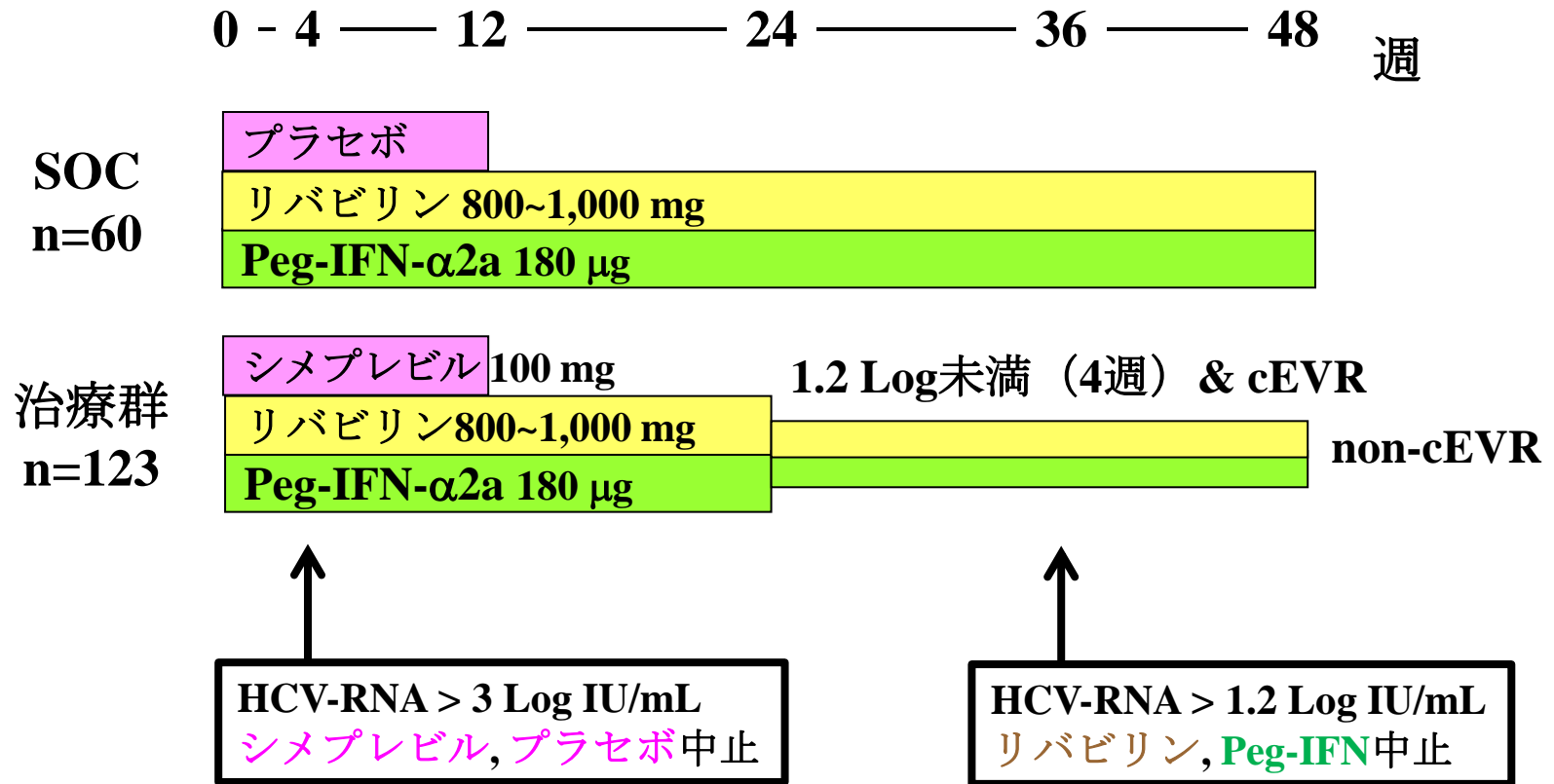
第二世代DAAによる治療の幕開けと新薬開発の状況

シメプレビルを用いた3剤併用療法

- 日本における治験 -

対象：Genotype 1b型，高ウイルス量の慢性肝炎

CONCERT-1：初回投与例，年齢，IL28B SNPsで層別割り付け（2 arms）



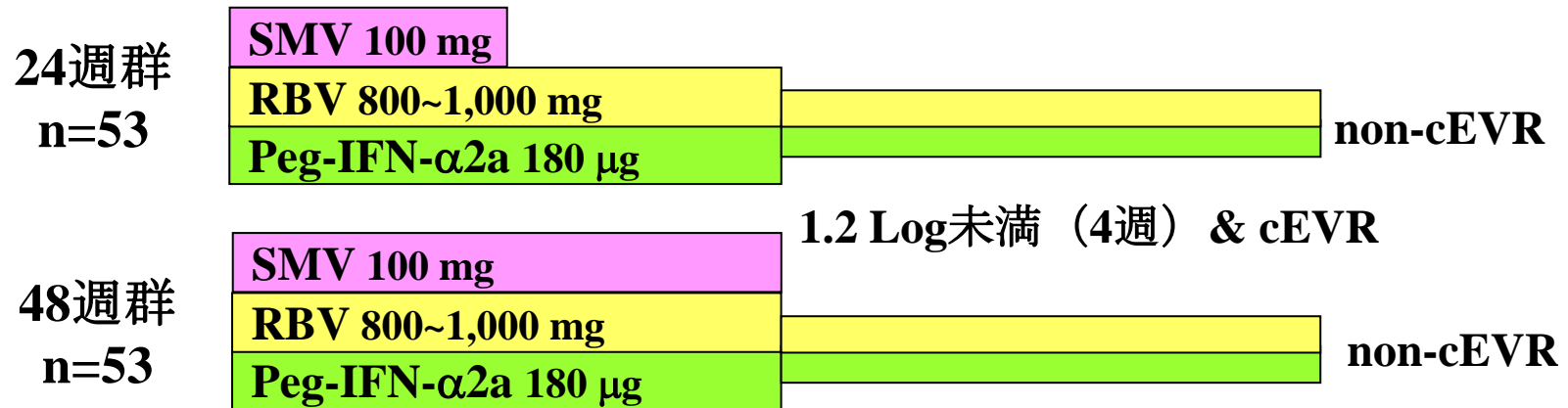
シメプレビルを用いた3剤併用療法

- 日本における治験 -

対象：Genotype 1b型，高ウイルス量の慢性肝炎

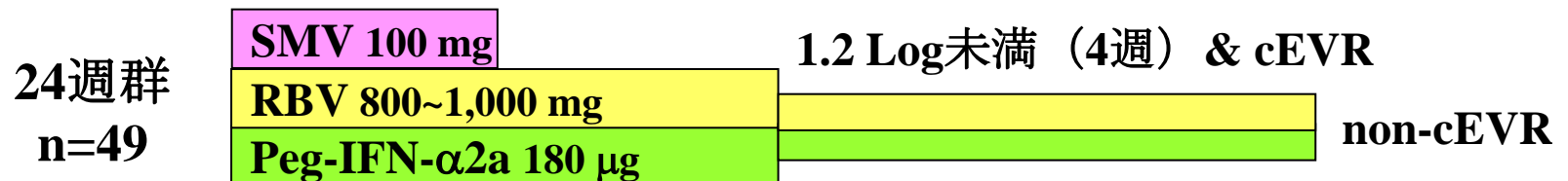
CONCERT-2：前治療無効例，SMV 24週と48週の無作為割り付け（2 arms）

0 - 4 — 12 ——— 24 ————— 48 週

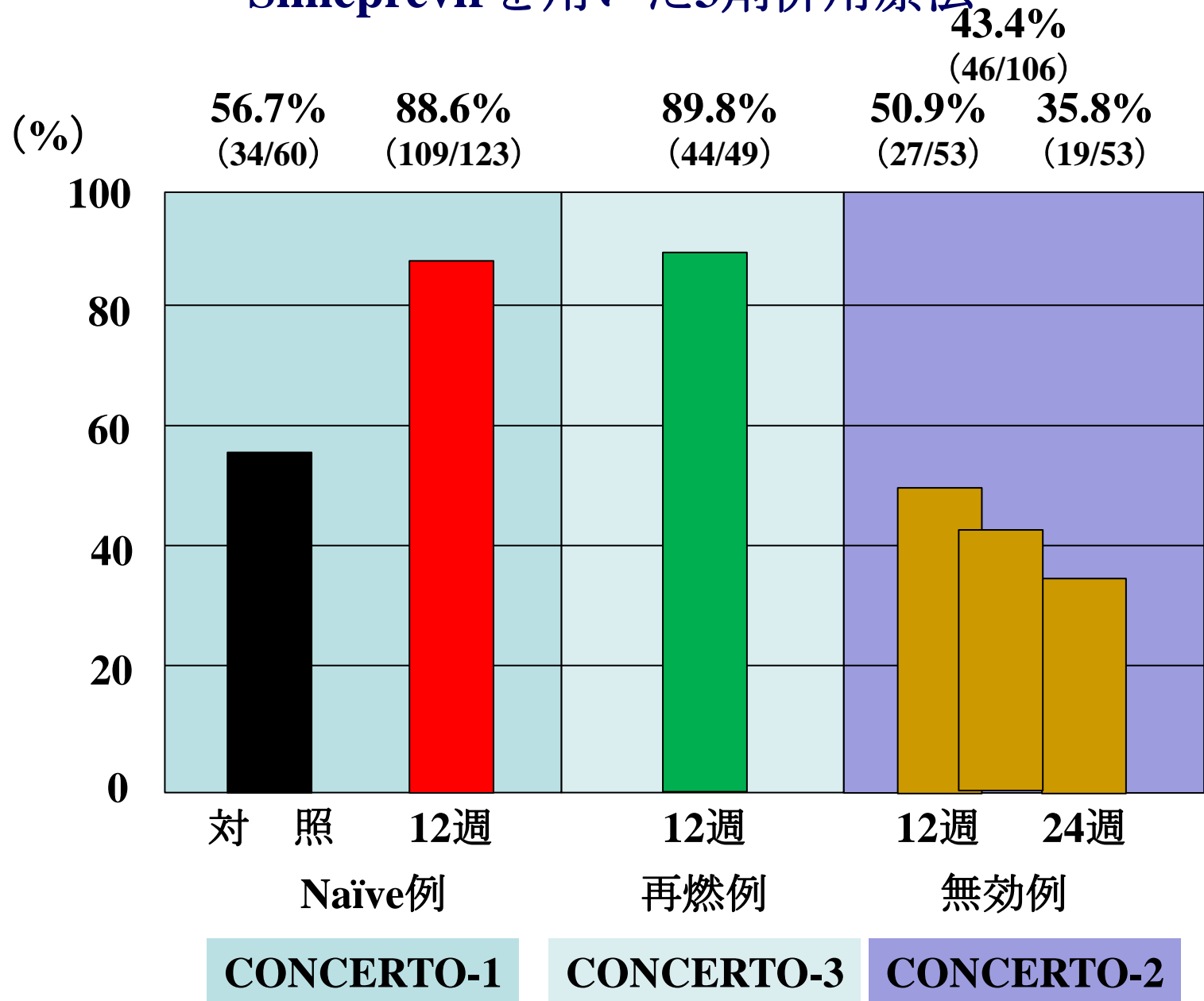


CONCERT-3：前治療再燃例，オープン試験（1 arm）

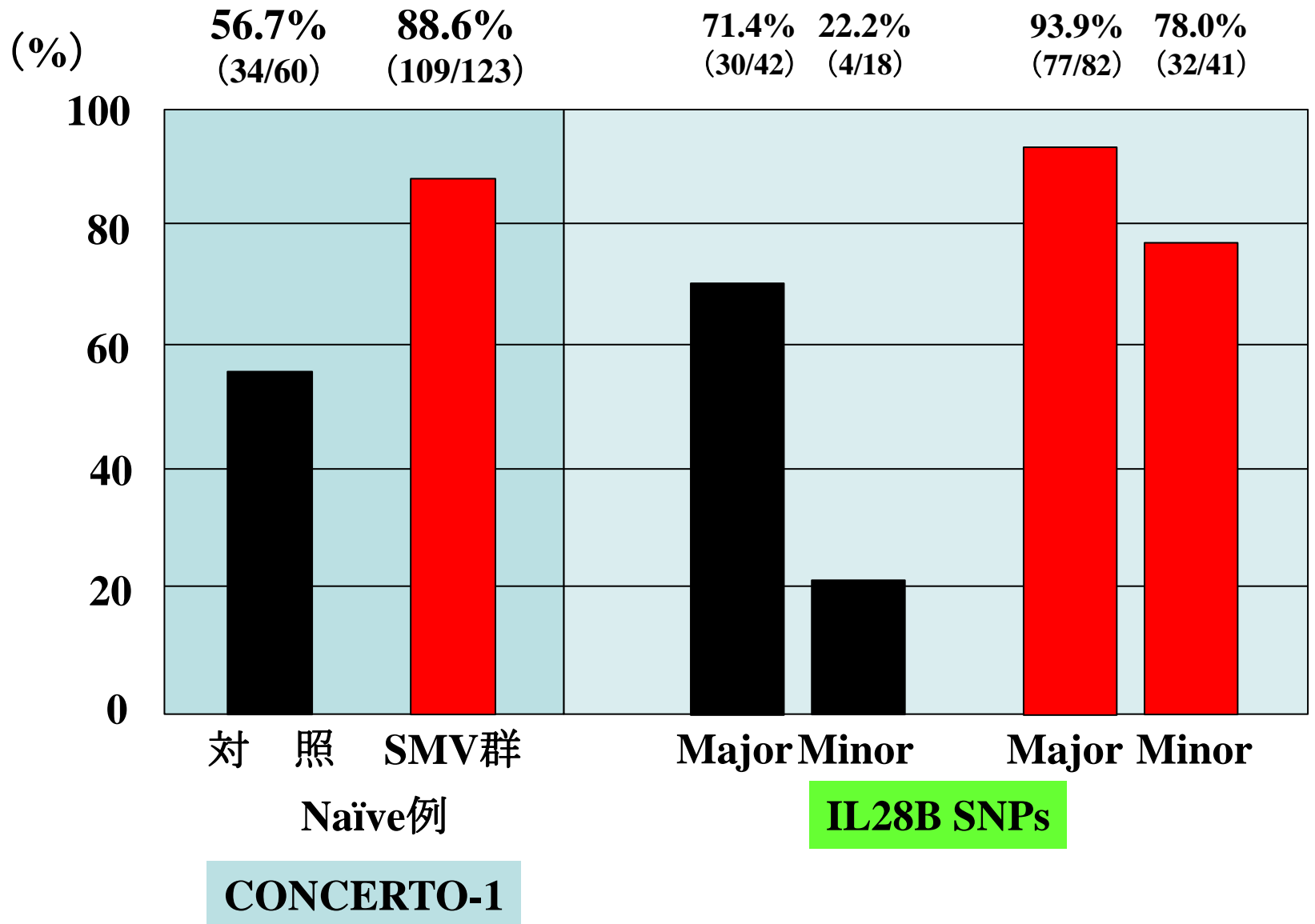
0 - 4 — 12 ——— 24 ————— 48 週



Simeprevirを用いた3剤併用療法



シメプレビルを用いた3剤併用療法



シメプレビルを用いた3剤併用療法

- Naïve例における有害事象：CONCERTO-1 -

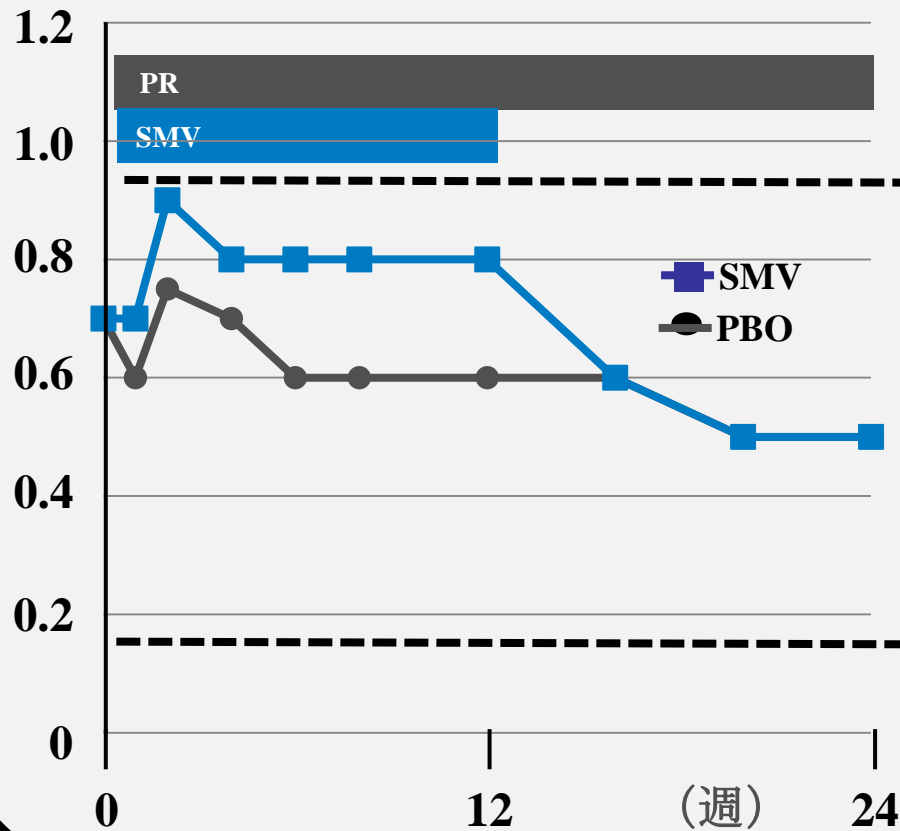
(%)	対 照 n=60	SMV群 n=123
白血球数減少	41 (68.3)	78 (63.4)
発 熱	31 (51.7)	75 (61.0)
貧 血	36 (60.0)	70 (56.9)
好中球数減少	37 (61.7)	69 (56.1)
血小板数減少	23 (38.3)	60 (48.8)
皮 疹	37 (61.7)	57 (46.3)
頭 痛	27 (45.0)	54 (43.9)
倦怠感	28 (46.7)	52 (42.3)
脱 毛	28 (46.7)	44 (35.8)
ビリルビン値上昇	11 (18.3)	50 (40.7)

シメプレビルの治験

CONCERTO-1

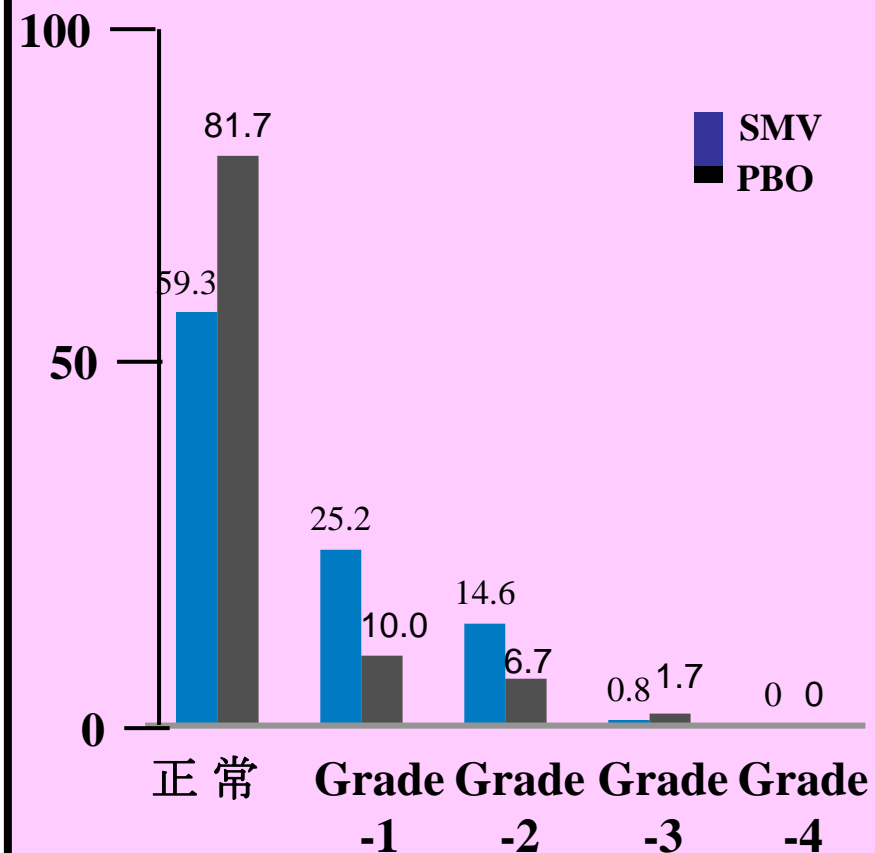
(mg/dL)

総ビリルビン濃度



(%)

高ビリルビン血症の銀度



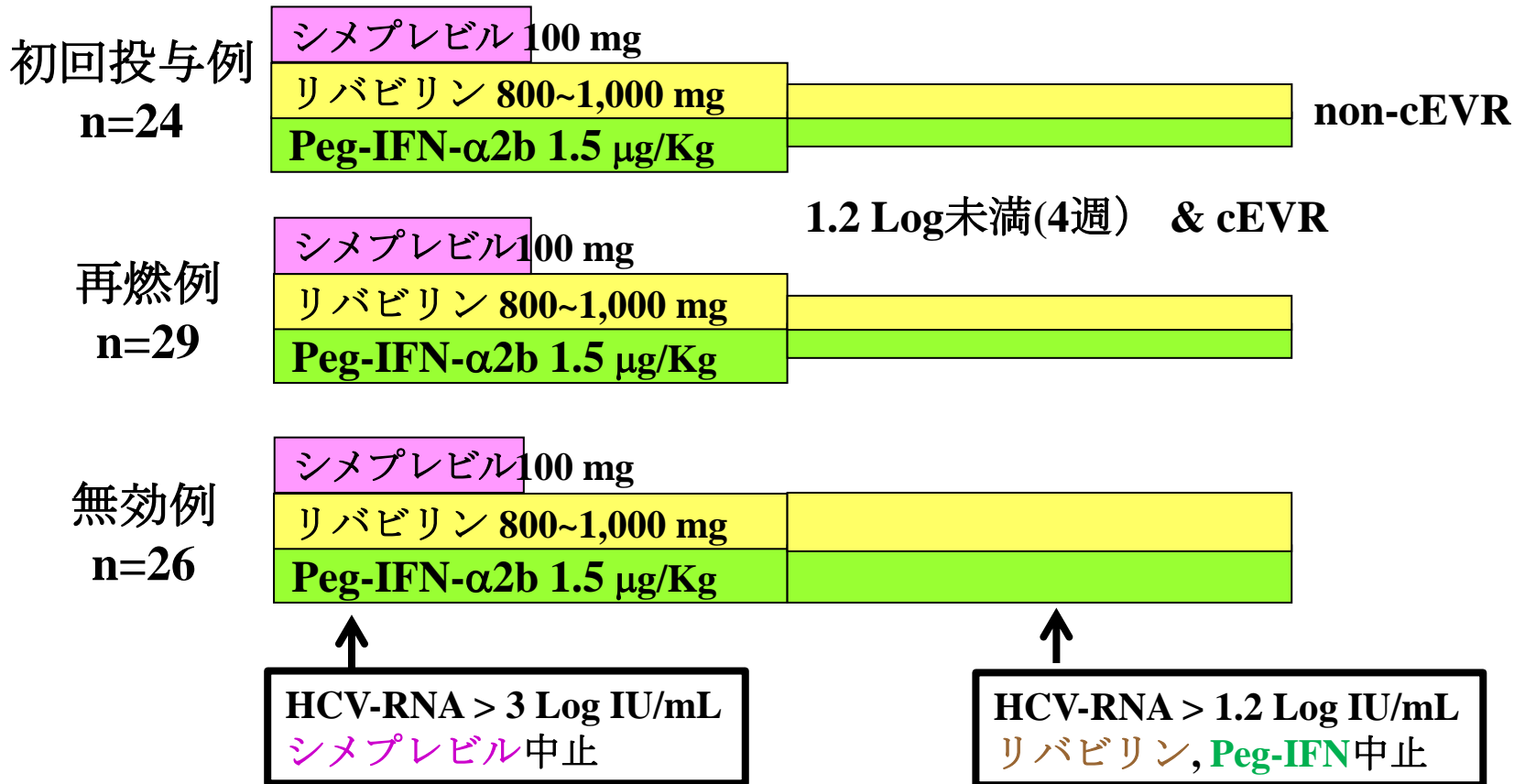
シメプレビルを用いた3剤併用療法

~ CONCERTO-4 ~

対象：Genotype 1b型，高ウイルス量の慢性肝炎

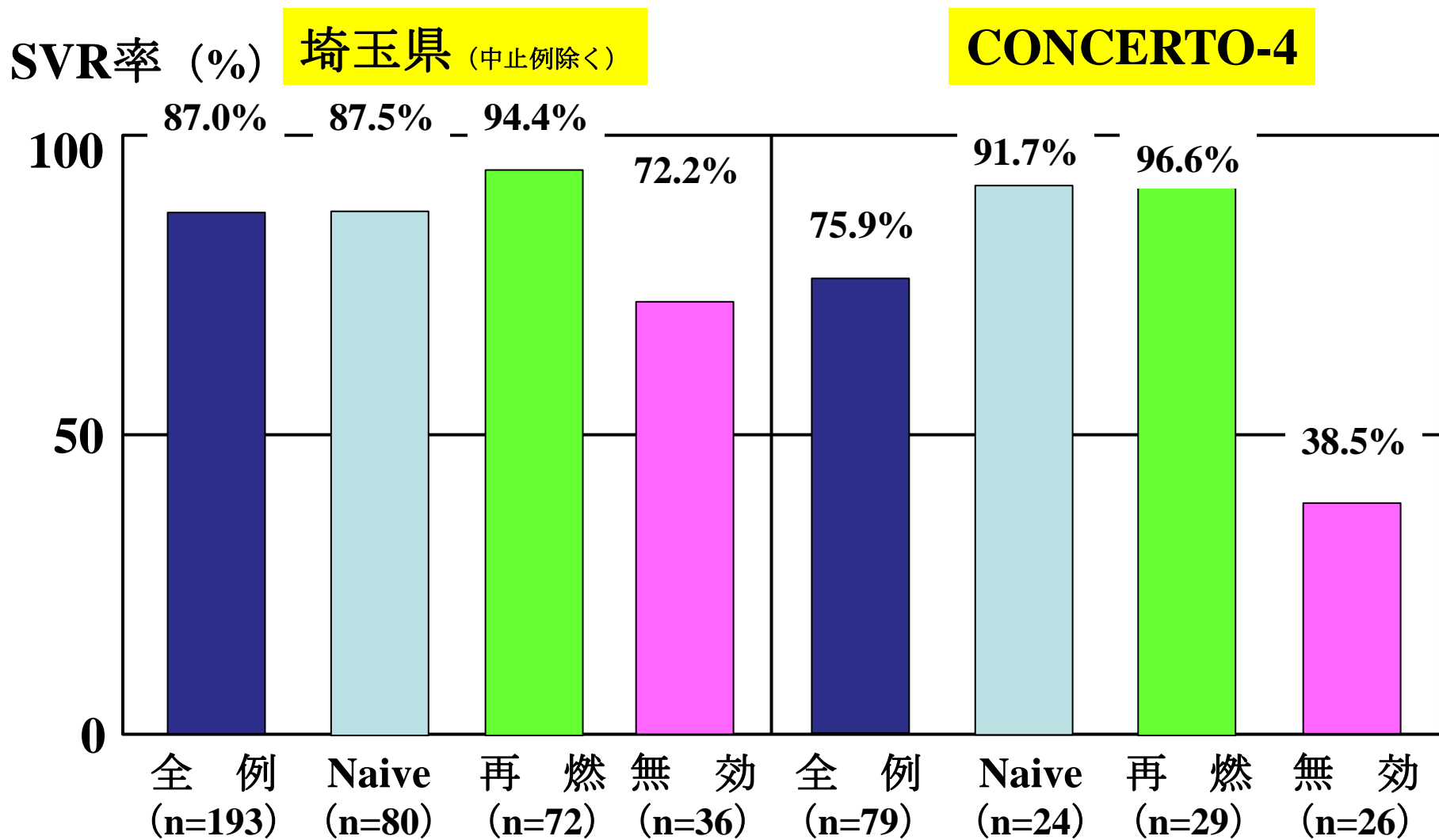
CONCERT-4：初回投与例，前治療無効例，再燃例のオープン試験（3 arms）

0 - 4 — 12 — 24 — 36 — 48 週



Simeprevirの治験

- 埼玉県AG&RGTトライアルとの比較 -



C型慢性肝炎，肝硬変に対する治療法の展望

2013年11月	genotype 1b	慢性肝炎	第2世代プロテアーゼ阻害薬
2014年8月	genotype 1b	慢性肝炎，肝硬変 IFN無効，不耐例	DAAs経口2剤による治療
2014年X月	genotype 2a. 2b	慢性肝炎	テラプレビルに適応拡大
201X年	全 genotype	慢性肝炎 IFN不耐例	IFN-βとテラプレビル併用
201X年	genotype 2a, 2b	慢性肝炎，肝硬変	DAAs経口薬による治療
20XX年	日本からC型肝炎の根絶		

DAAs 経口2剤療法

アスナプレビル (BMS-650032) : NS3/4A protease inhibitor

ダグラタスビル (BMS-790052) : NS5A inhibitor

Genotype 1bにおけるSVR率：約80%

Y93H

L31M

D168A

耐性獲得の機序

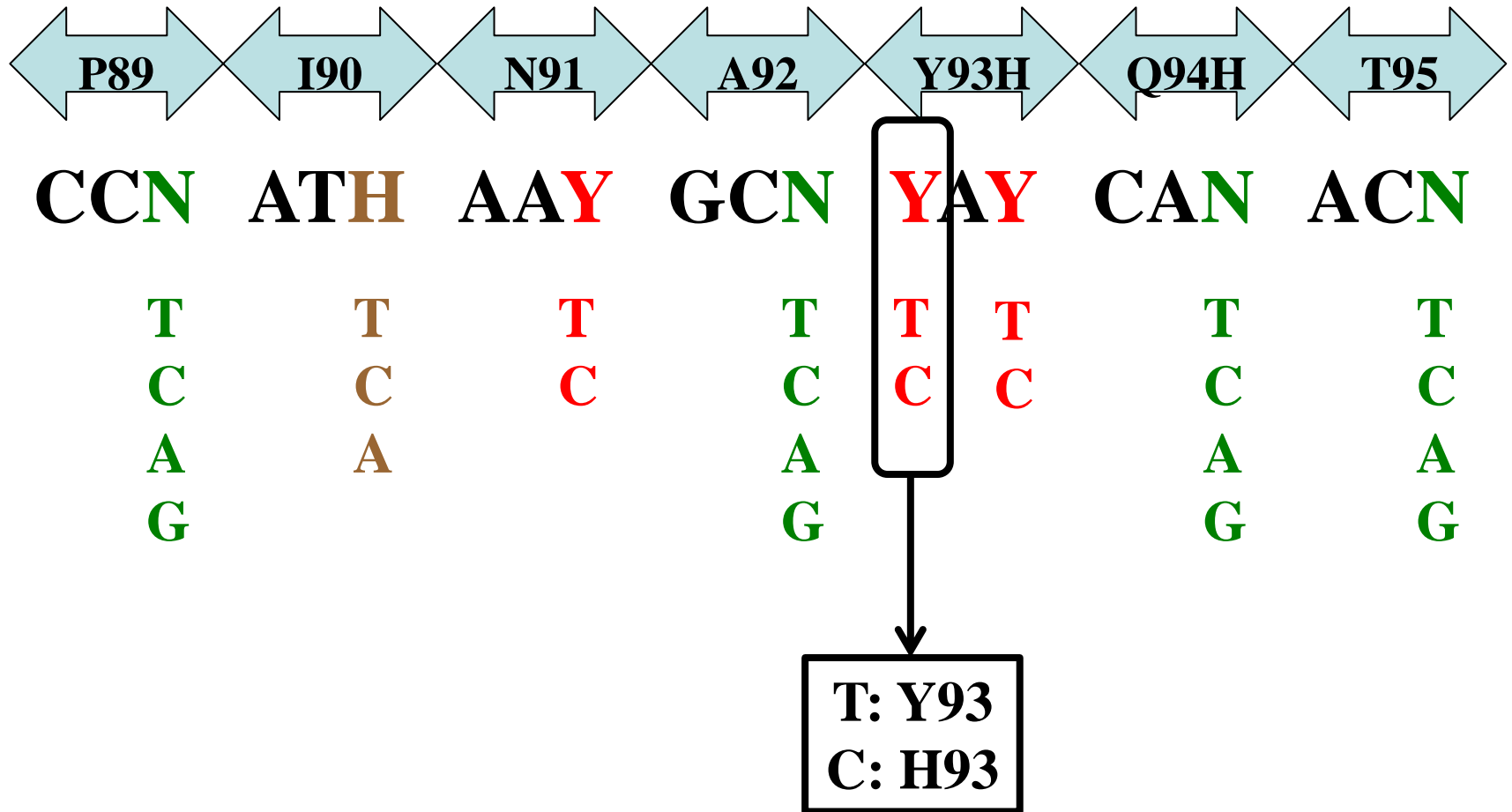
Y93H

+

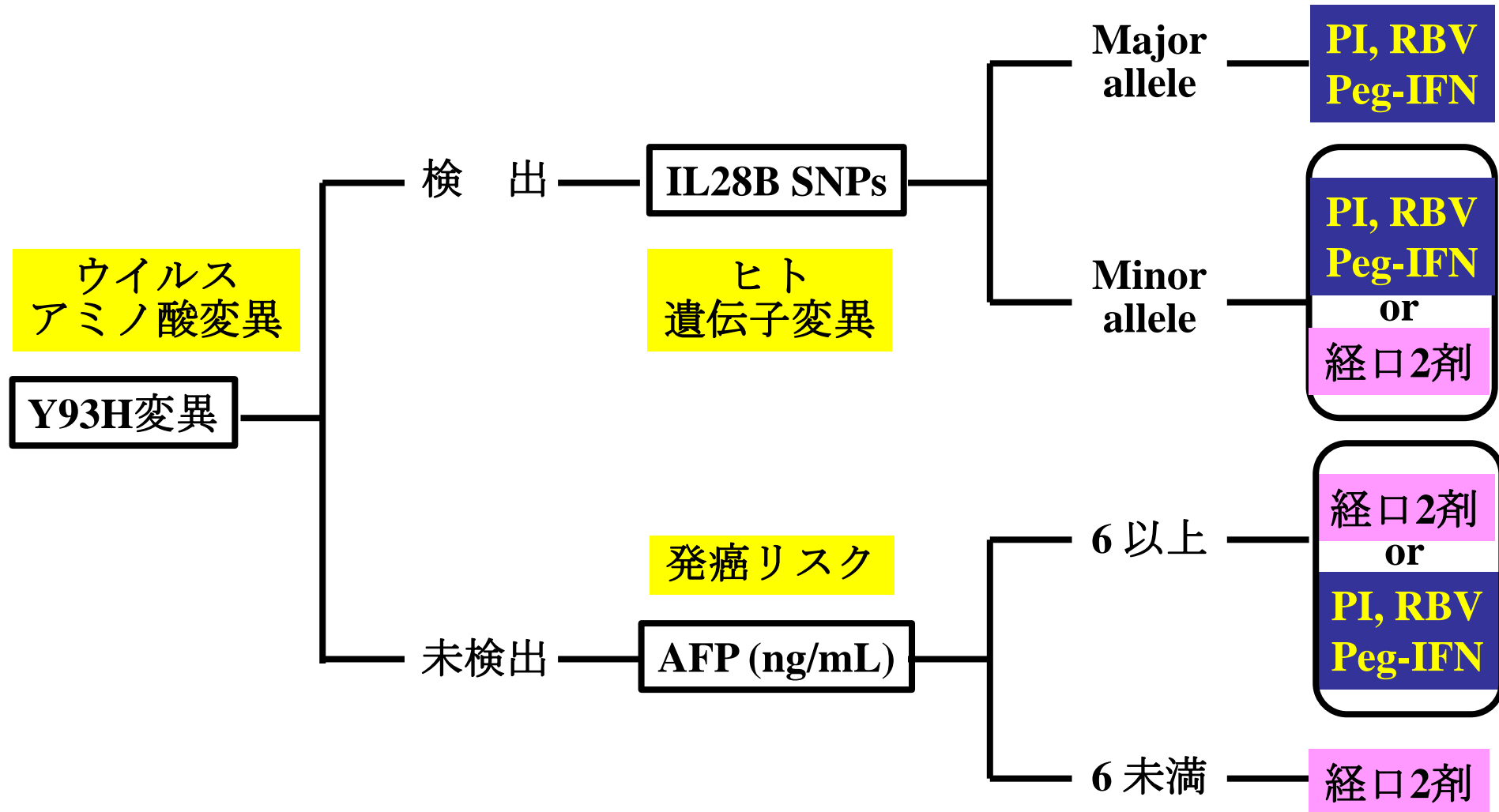
L31M

D168A

HCVのNS5A領域におけるY93H変異



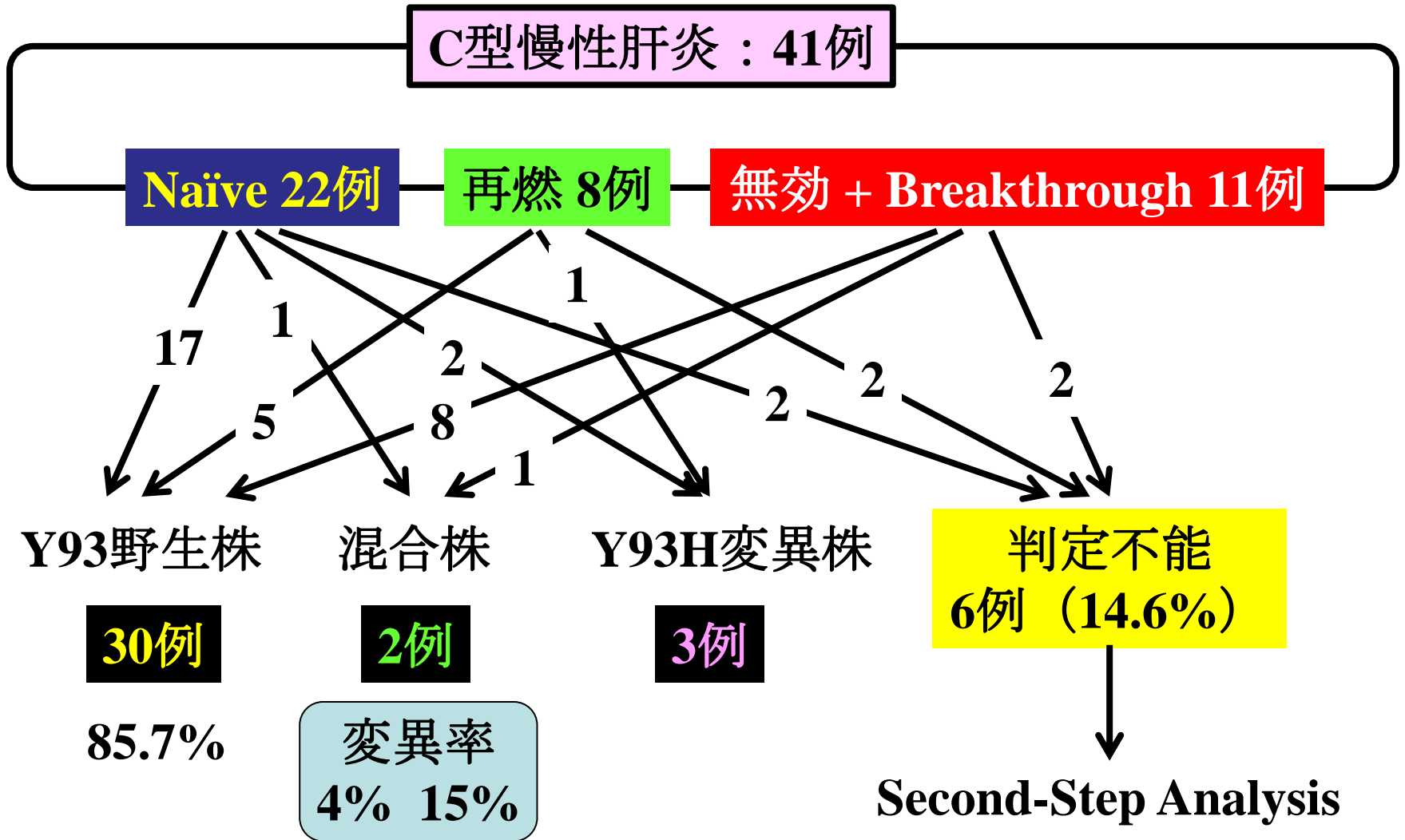
埼玉県における新たなトライアル



Y93H変異の迅速簡便検出法

- 改良系-1 -

- 野生株と変異株を区分した定量測定
- 定量範囲：2.0 ~ 8.0 Log copies/mL
- Genotype 1a, 1b, 2a, 2bに対応



Direct Sequencing: 野生株

次世代のDAAs：経口2剤，3剤療法の展望

ABT-450/r (NS3/4A protease inhibitor)

ABT-267 (NS5A inhibitor)

Baseline Y93H → Viral relapse or breakthrough

MK-5172 (NS3/4A protease inhibitor)

MK-8742 (NS5A inhibitor)

Baseline Y93H → Viral relapse or breakthrough

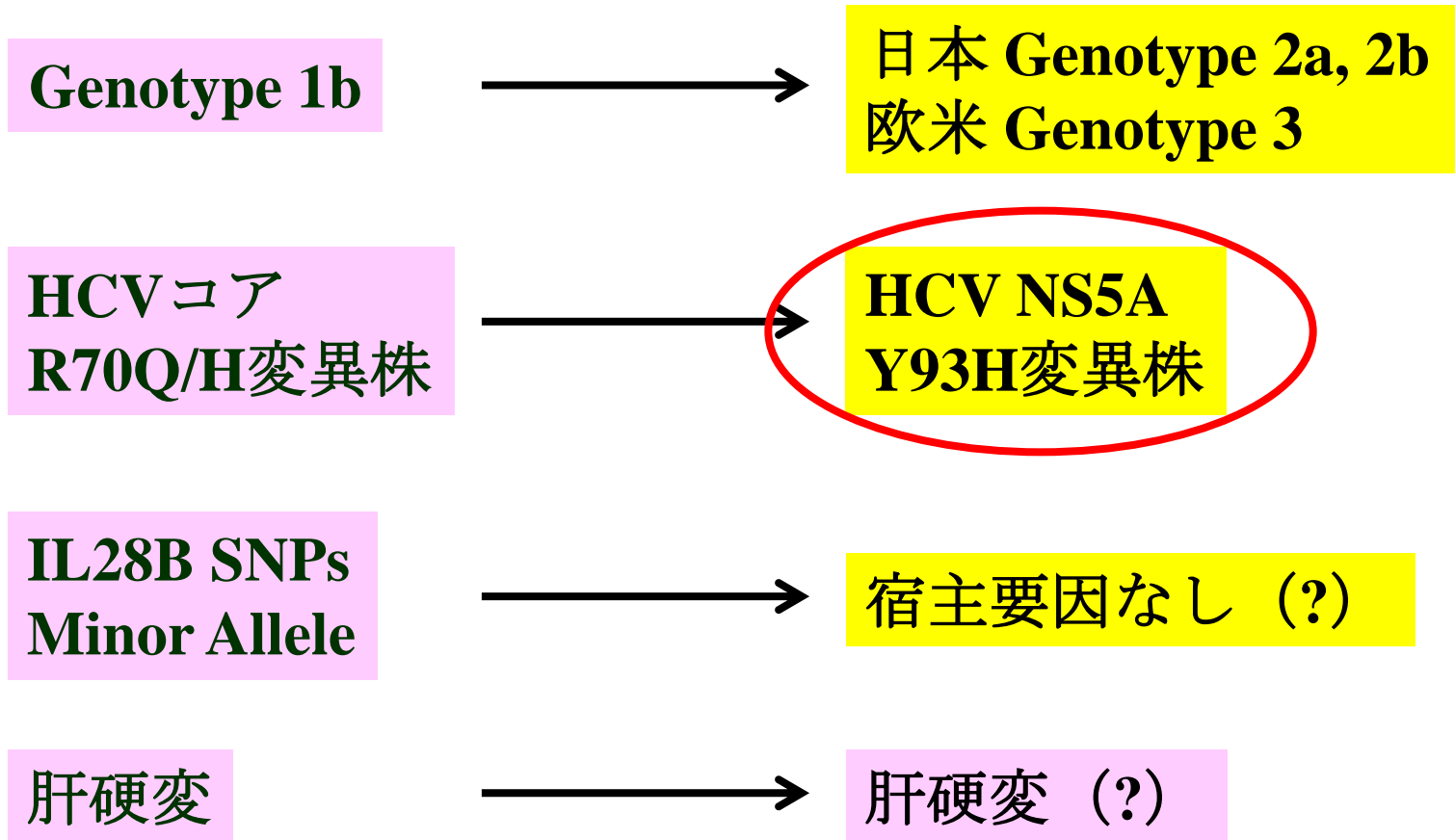
Sofosbuvir (NS5B inhibitor)

Ladipasvir (NS5A inhibitor)

Baseline Q30H → Viral relapse or breakthrough

C型肝炎治療のParadigm Shift

- 難治性症例 -



Saitama Medical University

