

最新の肝炎治療

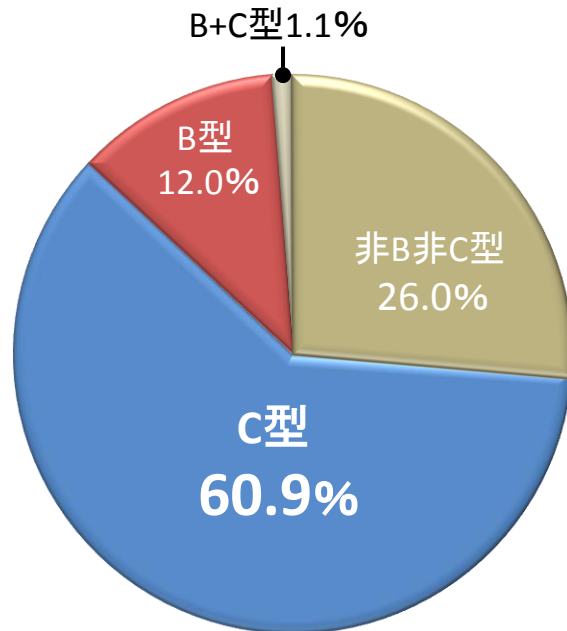
大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵病態内科学
河田則文

大阪市立大学医学部附属病院

C型肝炎は我が国の肝硬変・肝癌の主な成因

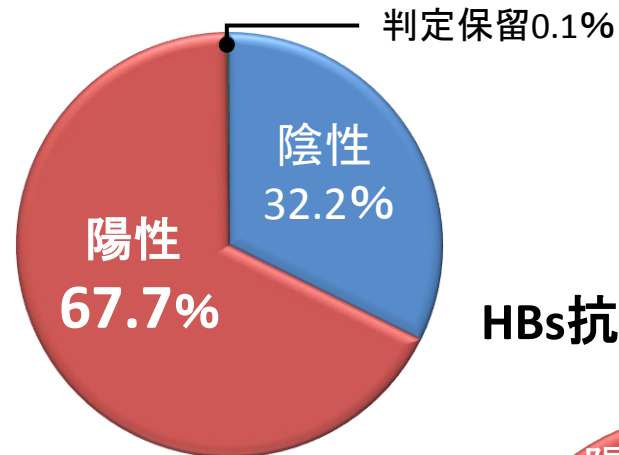
肝硬変の成因

n=25,020

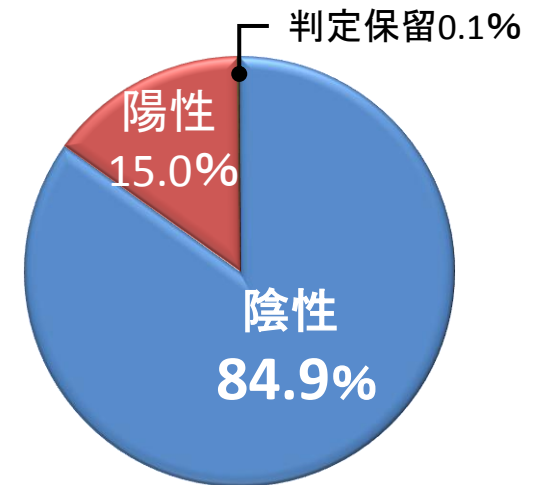


肝細胞癌の成因

HCV抗体 n=18,624



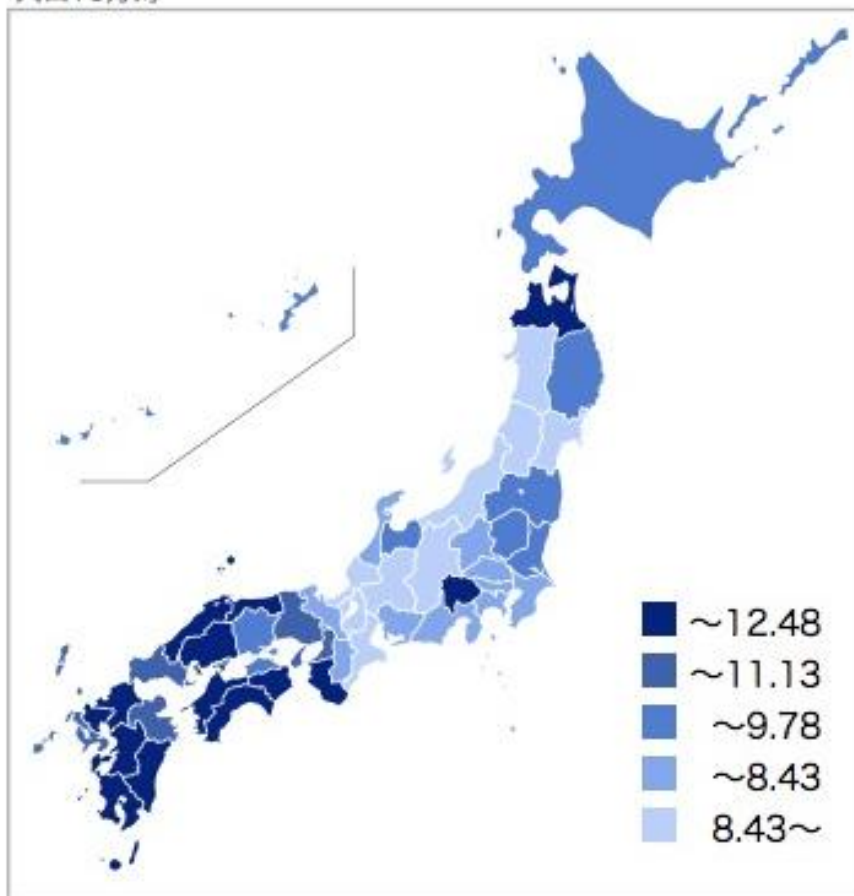
HBs抗原 n=18,317



都道府県年齢調整死亡率

都道府県別 年齢調整死亡率
2012年 肝及び肝内胆管
[男性, 75歳未満]

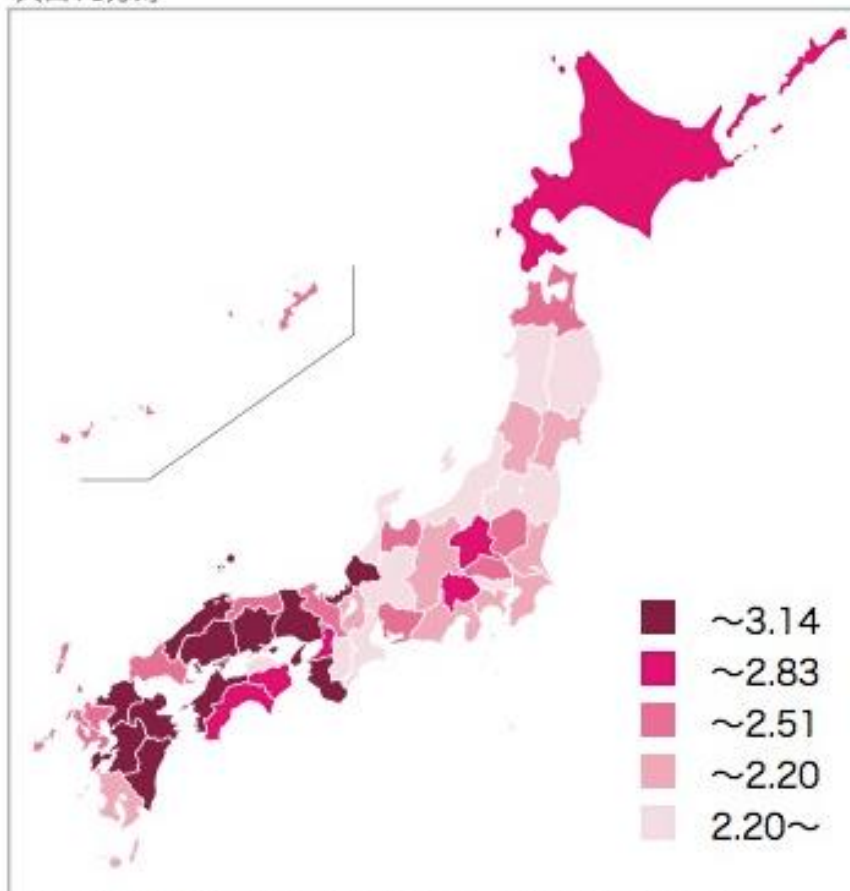
人口10万対



資料:独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

都道府県別 年齢調整死亡率
2012年 肝及び肝内胆管
[女性, 75歳未満]

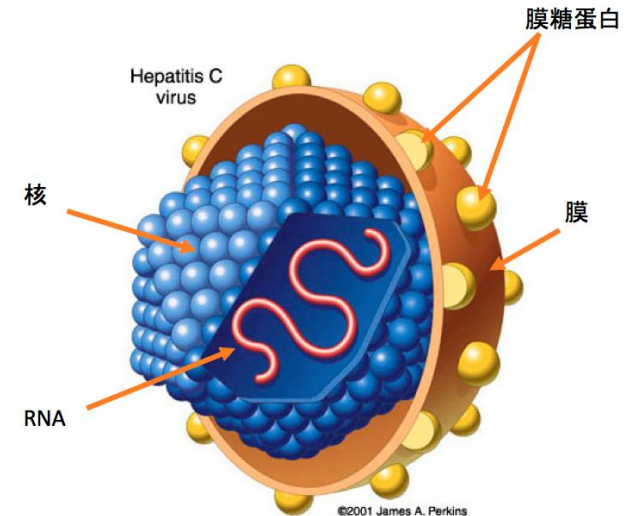
人口10万対



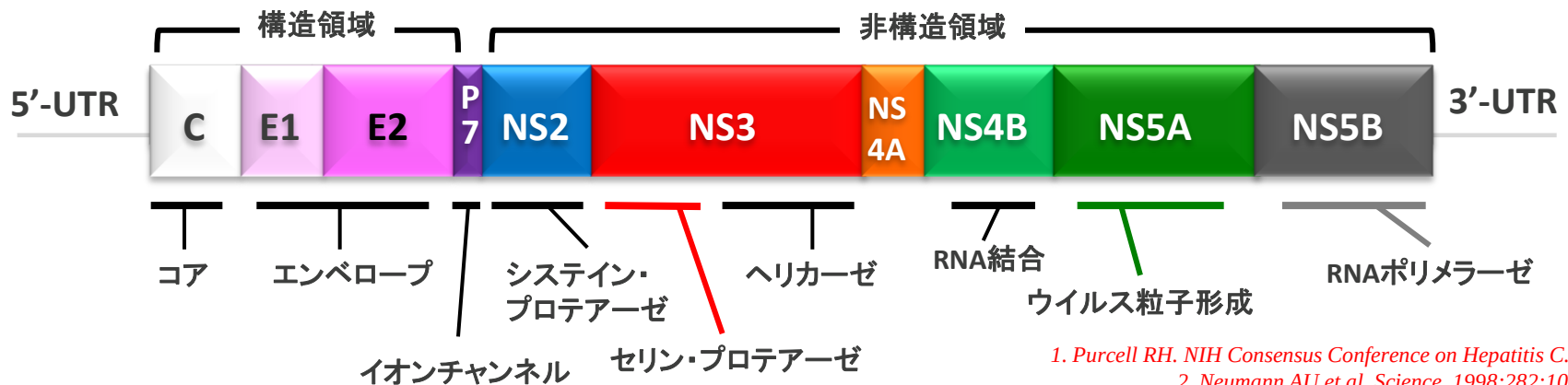
資料:独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

C型肝炎ウイルス(HCV)

- 1989年(平成元年)に発見
- Flaviviridae科
- 外膜で覆われている
- 一本鎖プラス鎖RNA(9.6キロベース)
- 3000のアミノ酸残基のポリタンパクを含有
- RNAポリメラーゼの校正能がないー準種
- $t_{1/2}$ = 約2.7時間
- 1日あたりの生成: 10兆(10^{12})個のビリオン
- 感染: 輸血、血液製剤、入れ墨、薬物中毒、など



The Scientist Volume 20 Issue 10 Page 69 Date: 2006-10-01



1. Purcell RH. NIH Consensus Conference on Hepatitis C. 1997.
2. Neumann AU et al. Science. 1998;282:103-107.
3. Rosenberg S. J Mol Biol. 2001;313:451-464.
4. Lauer GM, Walker BD. N Engl J Med. 2001;345:41-52.

肝臓の状態を調べる検査

肝臓の働きや状態を調べる

1) 血液検査:

- a) AST (GOT)、ALT (GPT) → 肝臓の細胞の破壊
- b) アルブミン、プロトロンビン活性 → 肝臓の合成能
- c) 総ビリルビン → 黄疸の有無
- d) 血小板数、ヒアルロン酸、コラーゲン → 肝の線維化
- e) AFP、PIVKA-II → 肝がんマーカー

2) 画像検査: 腹部エコー、腹部CT、腹部MRI、肝硬度測定

3) 組織検査: 腹腔鏡検査、肝生検(必要に応じて実施)

ウイルスについて詳しく調べる

- 1) 感染の有無 → HCV抗体
- 2) ウイルスの量 → HCVRNAリアルタイムPCR
- 3) ウイルスのタイプ → ジェノタイプ、セロタイプ
- 4) ウイルスの薬への反応性 → (薬剤耐性)変異

宿主について詳しく調べる

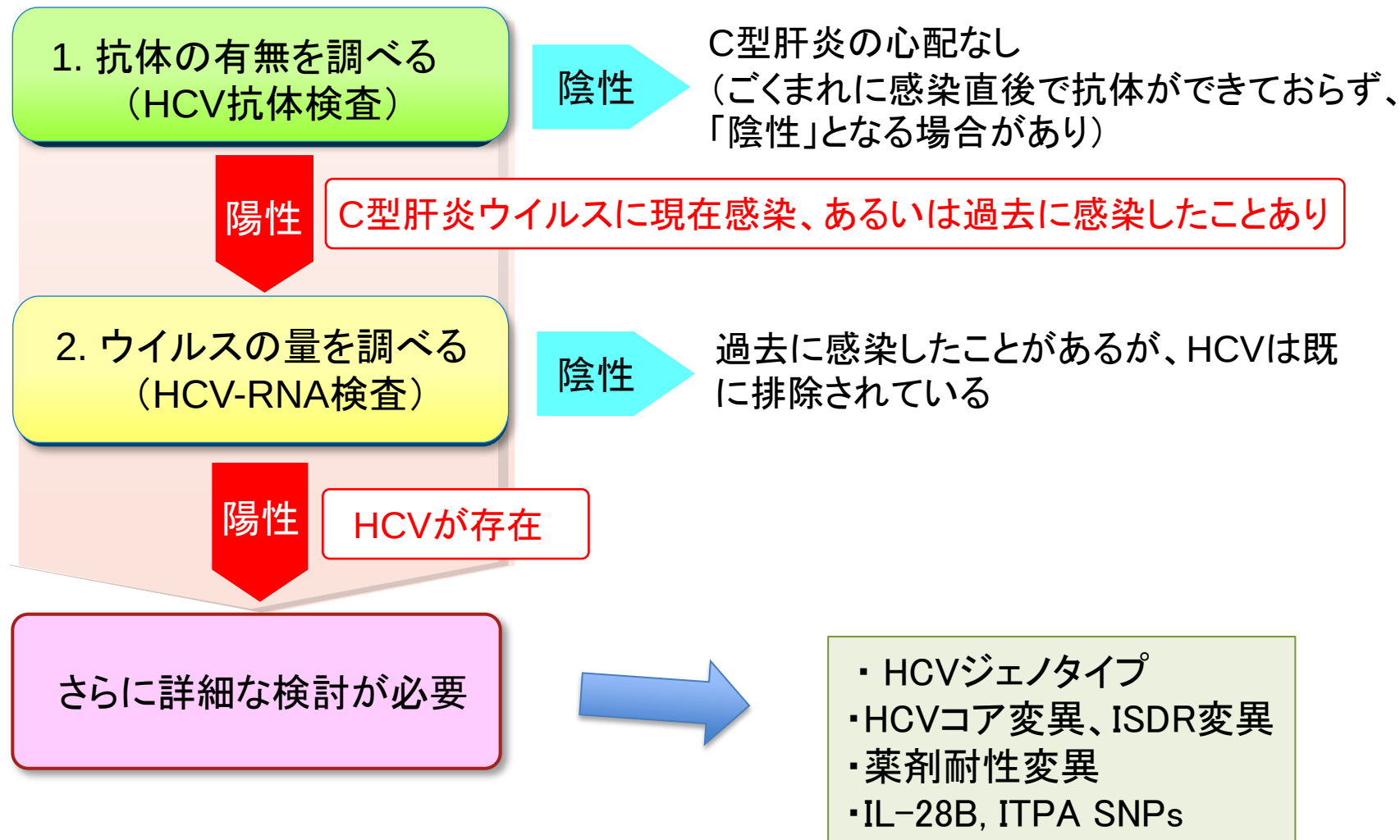
- 1) IL-28BなどのSNPs検査



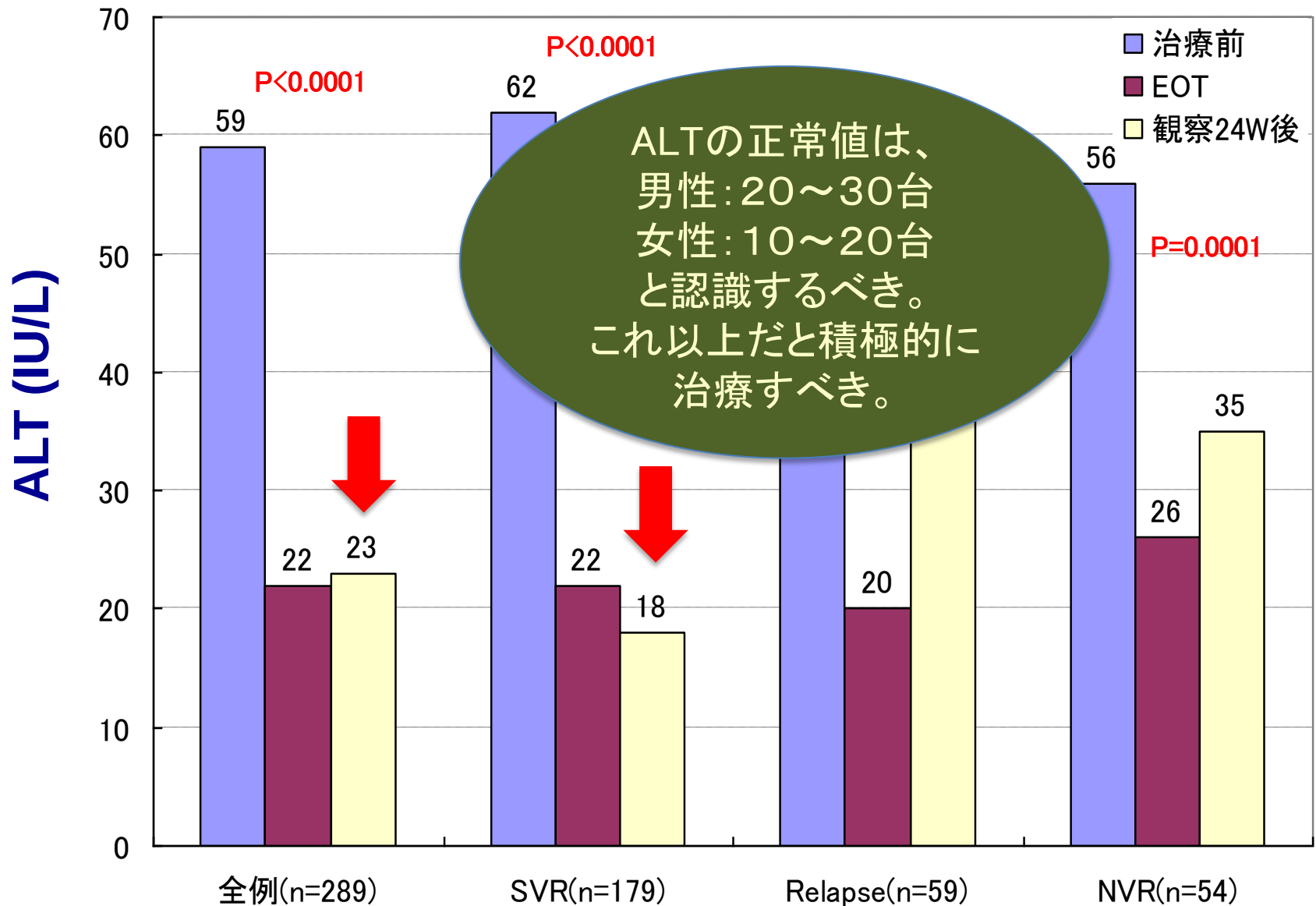
超音波検査とFibroScan

最もシンプルなHCV感染の調べ方

■ C型肝炎ウイルス感染の検査方法



大阪市大病院群PEG-IFN/RBV治療時のALT推移(G1)



SVR = sustained virological response

※投与前と治療終了24W後の比較 (Wilcoxon signed-ranks test)

IFN治療後のHCC発生

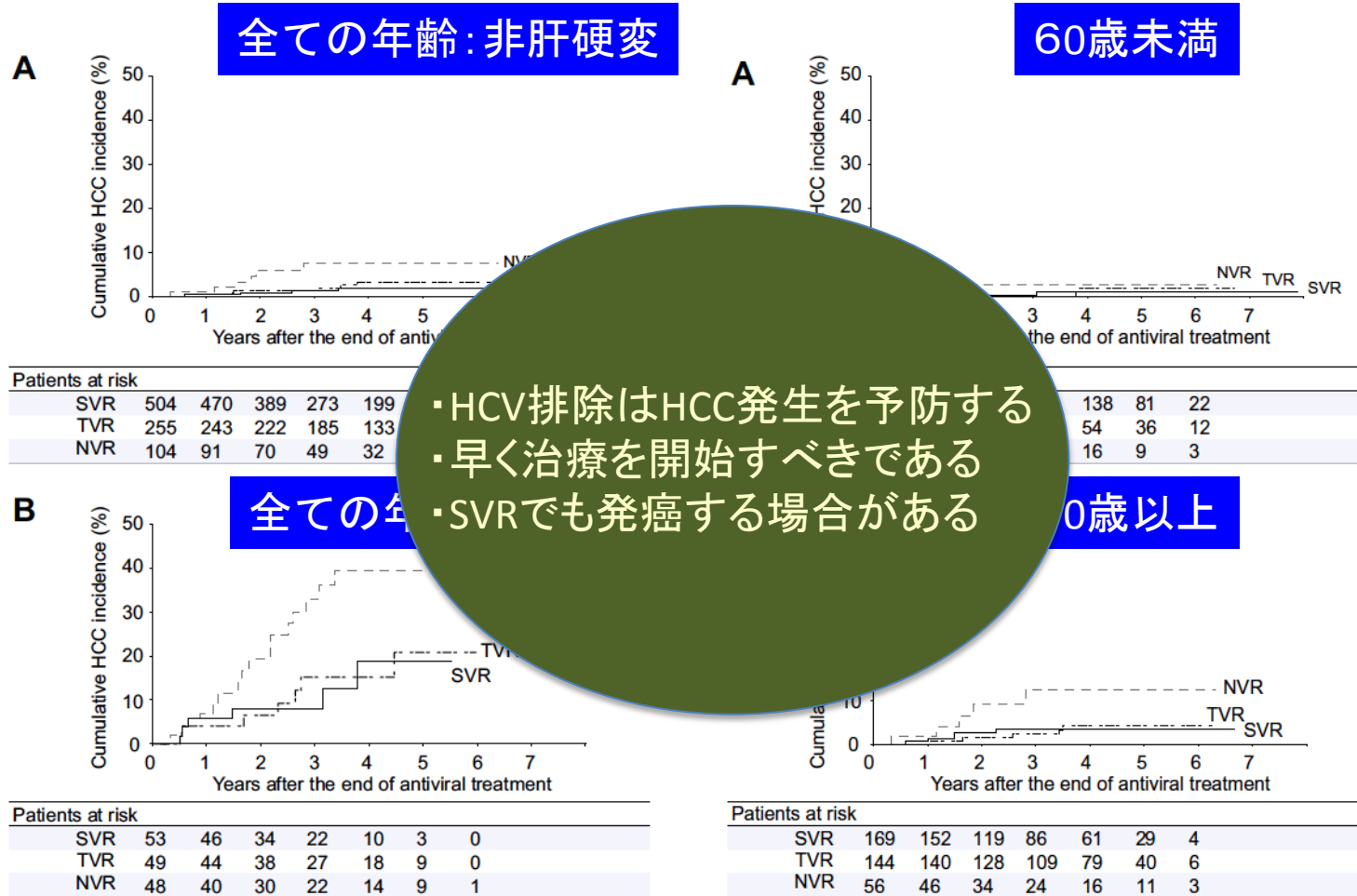
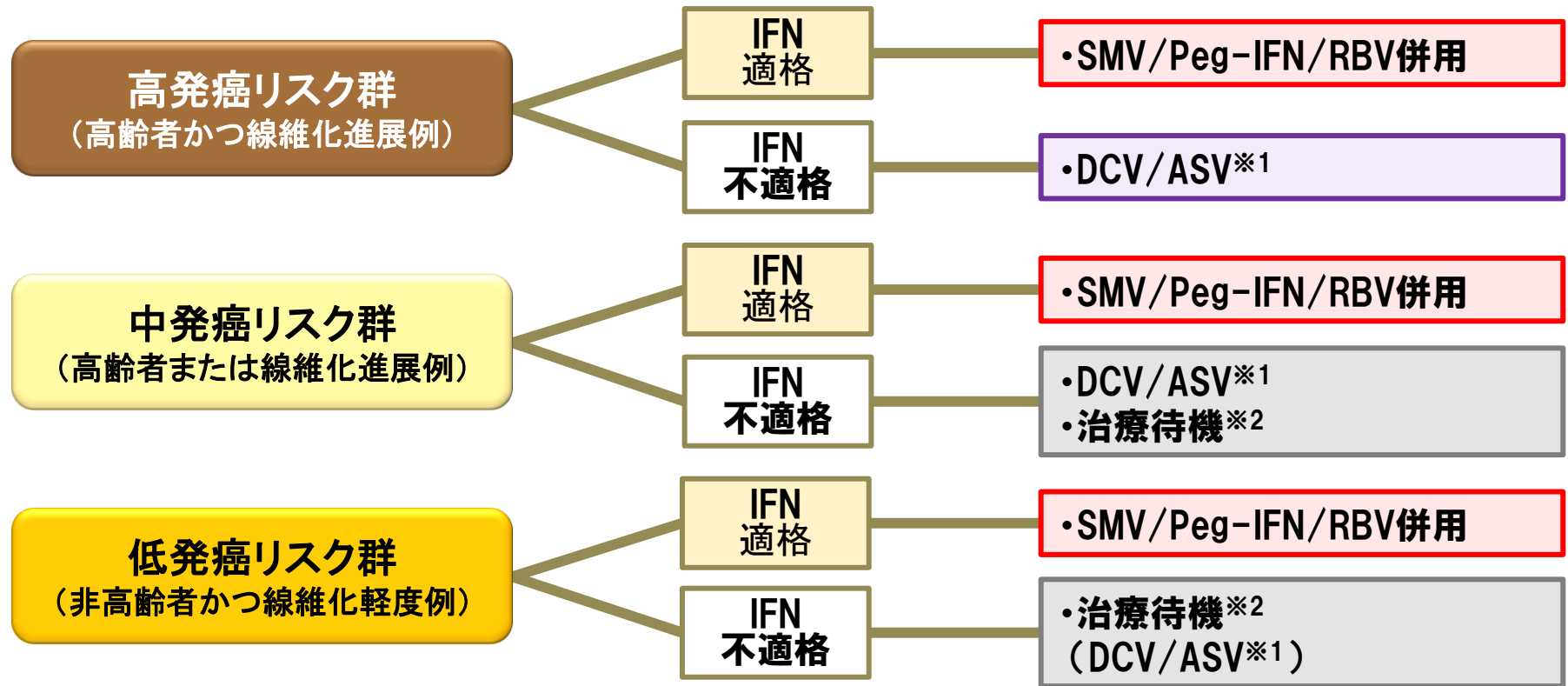


Fig. 1. Cumulative incidence of HCC after PegIFN α 2b and RBV treatment stratified by treatment outcome (SVR: continuous line, TVR: long dashed-dotted line, NVR: dashed line). (A) Non-cirrhosis group (overall: $p = 0.009$; SVR vs. TVR: $p = 0.47$; SVR vs. NVR: $p = 0.003$; and TVR vs. NVR: $p = 0.03$ by log-rank test). (B) Cirrhosis group (overall: $p = 0.03$; SVR vs. TVR: $p = 0.94$; SVR vs. NVR: $p = 0.03$; and TVR vs. NVR: $p = 0.04$ by log-rank test).

Fig. 2. Cumulative incidence of HCC after PegIFN α 2b and RBV treatment stratified by treatment outcome of the non-cirrhosis group (SVR: continuous line, TVR: long dashed-dotted line, NVR: dashed line). (A) Under 60 years of age (overall: $p = 0.51$; SVR vs. TVR: $p = 0.94$; SVR vs. NVR: $p = 0.25$; and TVR vs. NVR: $p = 0.45$ by log-rank test). (B) Aged 60 years and over (overall: $p = 0.05$; SVR vs. TVR: $p = 0.96$; SVR vs. NVR: $p = 0.04$; and TVR vs. NVR: $p = 0.03$ by log-rank test).

TVR, transient virological response

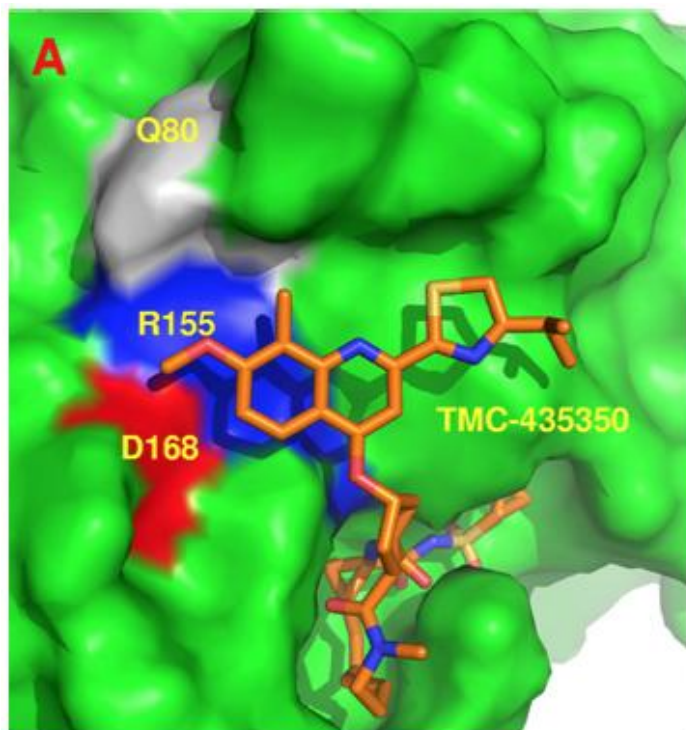
日本肝臓学会C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン



※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値異常例では肝底護療法またはPeg-IFN(IFN)少量長期を行う。

シメプレビル (SMV; TMC435)



- 第2世代の経口HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤
- ゲノタイプ1型のC型肝炎患者を対象にした国内第II相試験において、1日1回1錠(50 mg又は100 mg)で強い抗ウイルス活性が認められた¹
- 良好な安全性プロフィール¹⁻⁵

In vitro profile

- $EC_{50} = 9.4 \text{ nM}$
(HCVゲノタイプ1bレプリコン細胞)
- $K_i = 1.4 \text{ nM}$
(HCVゲノタイプ1b酵素)



2013年12月6日の発売開始から2014年9月30日時点で、ソブリアードは約19,200症例に使用された。

¹Hayashi *et al* Poster P-41 presented at JDDW 2011

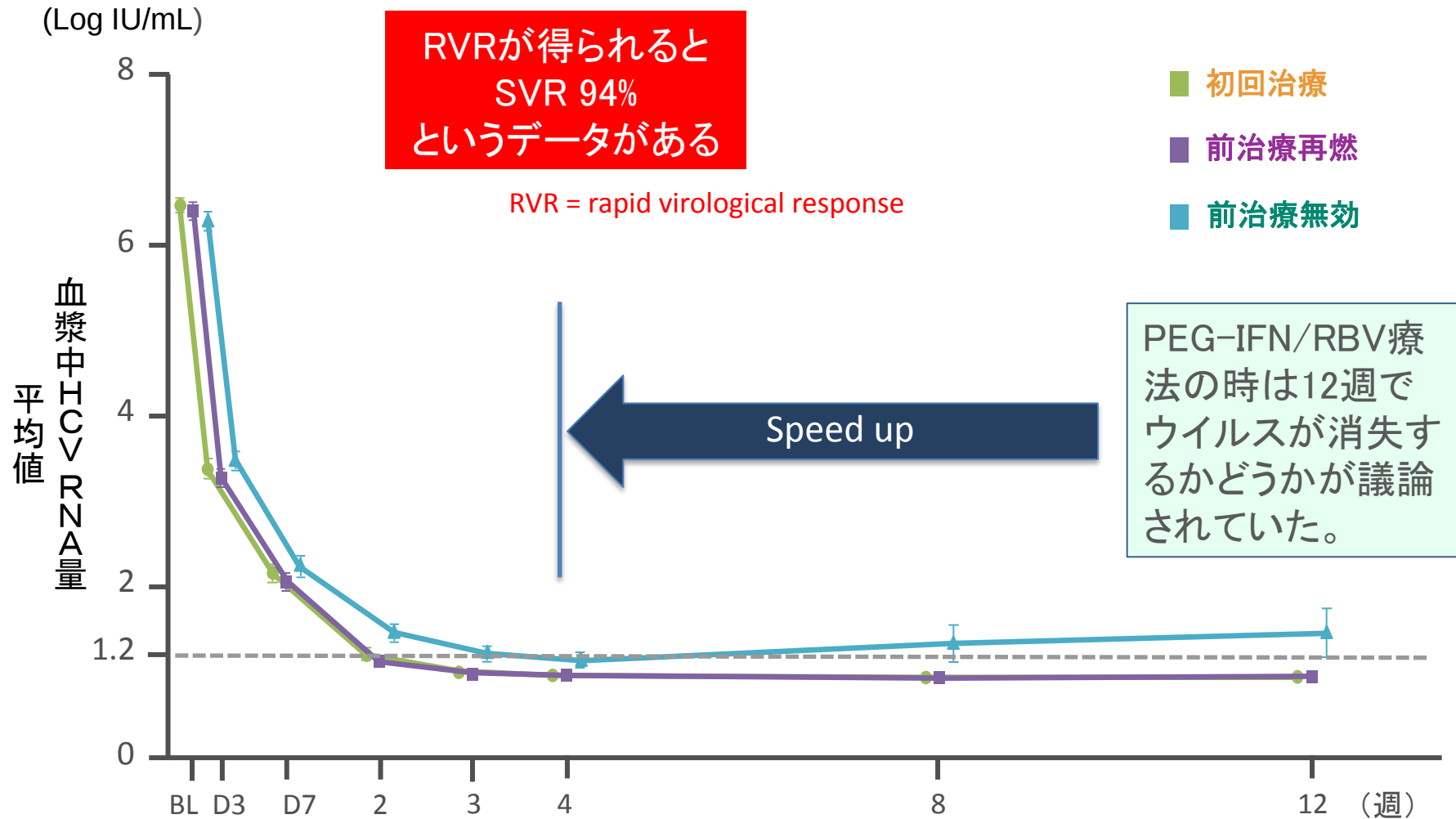
²Reesink HW *et al* Gastroenterology 2010;138:913-921

³Moreno C *et al* J Hepatology 2012;56:1247-53

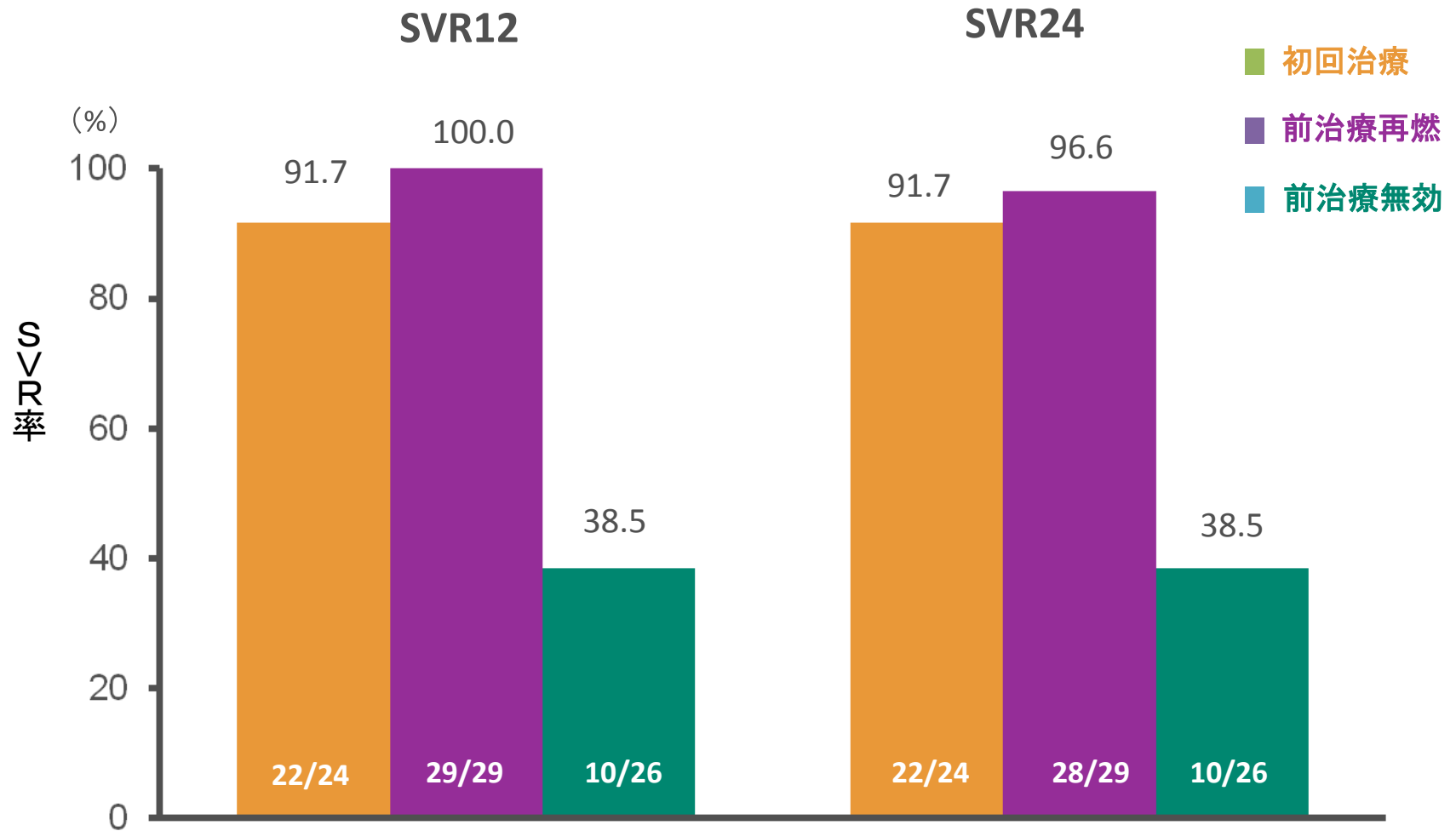
⁴Fried MW *et al* Oral presentation at AASLD 2011

⁵Zeuzem S *et al* Poster LB-2998 presented at EASL 2011

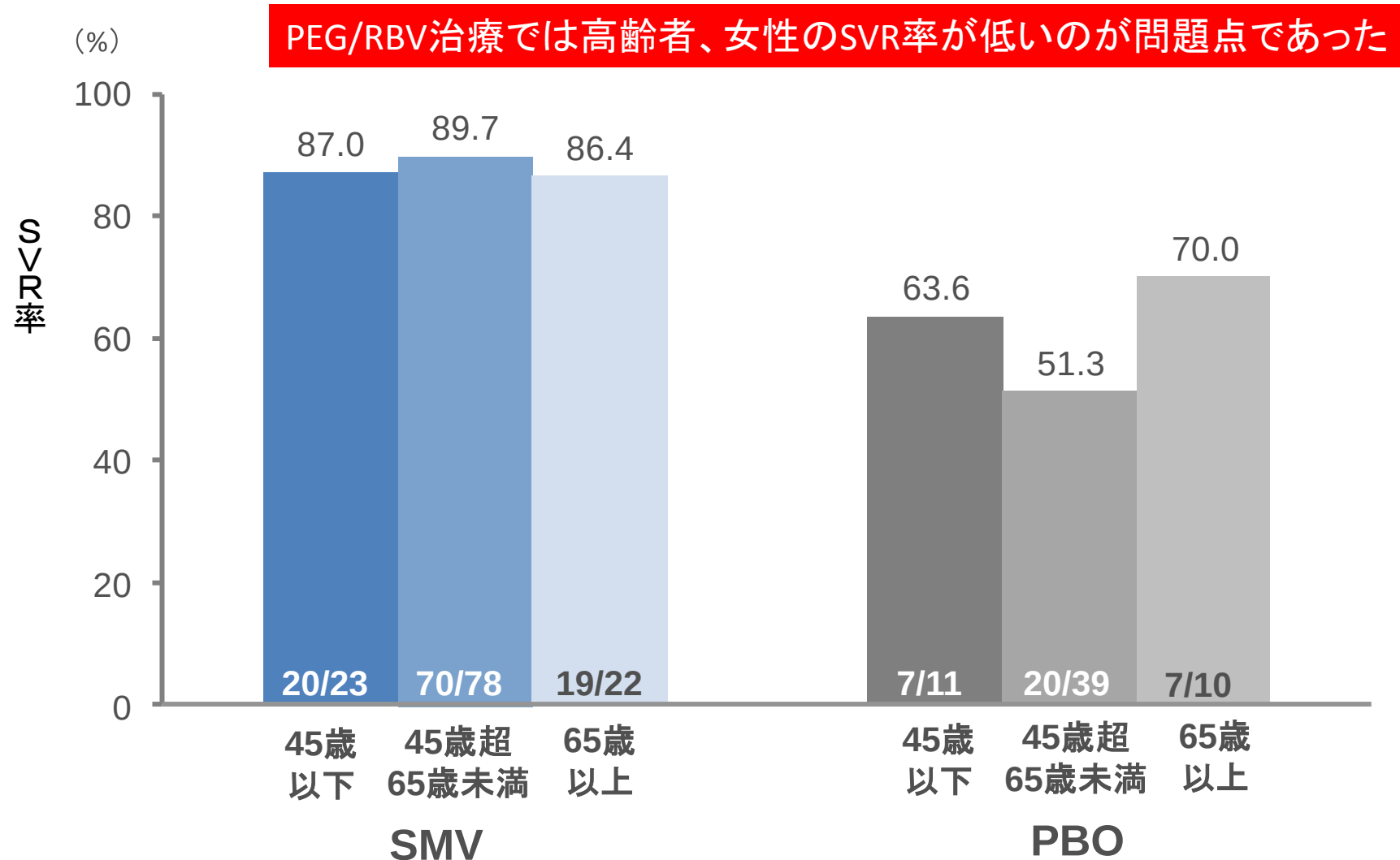
CONCERTO-4 : 血漿中HCV RNA量の推移



CONCERTO-4 : SVR12 / SVR24



CONCERTO-1 : 年齢カテゴリー別のSVR24



治療期間短縮でアドヒアランスが良くなったことが一因

PBO: プラセボ; SMV: シメプレビル

CONCERTO-4 : 有害事象(全投与期間)

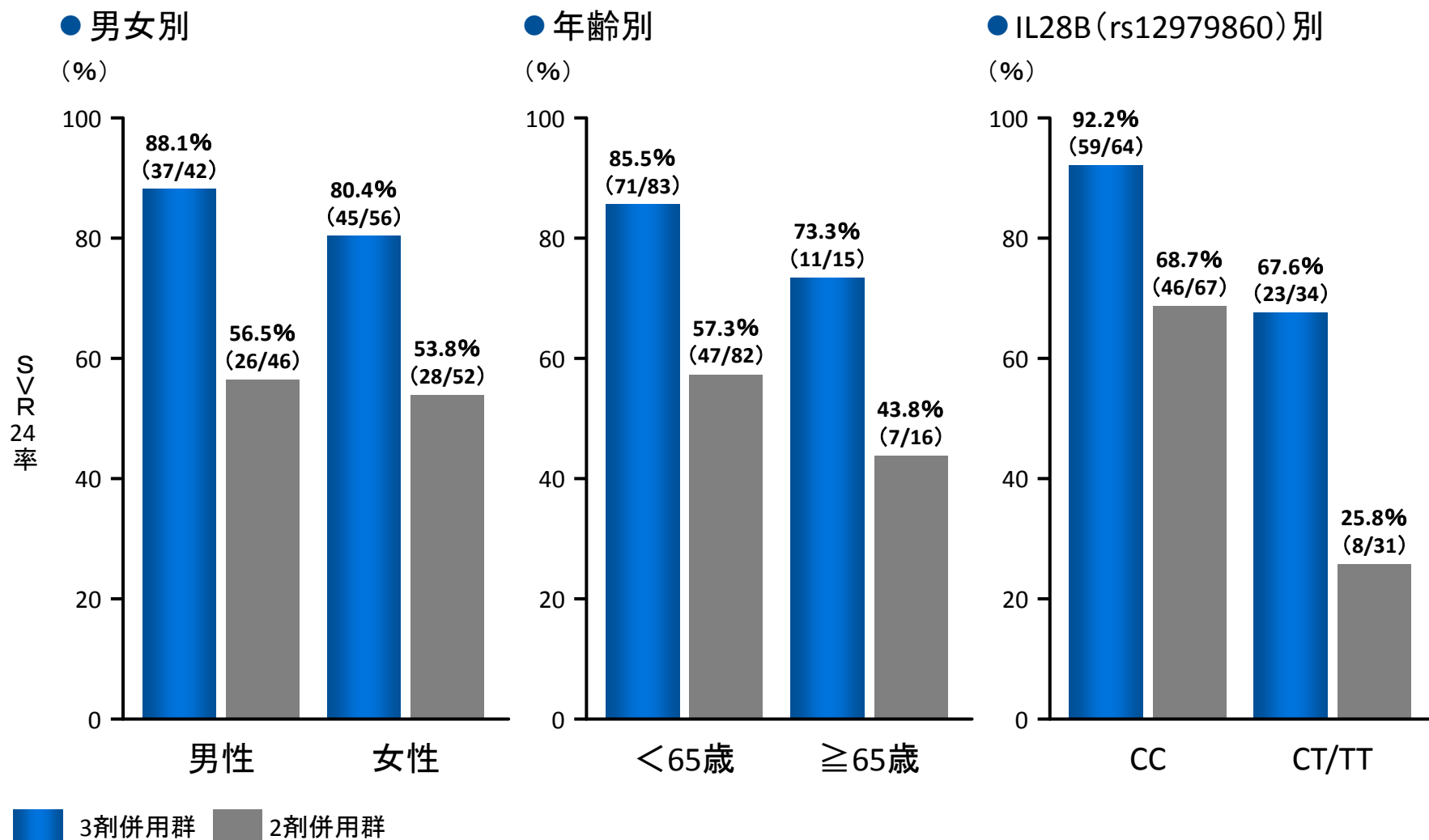
件数(%)	初回治療 N=24	前治療再燃 N=29	前治療無効 N=26	合計
グレード3の有害事象	5 (20.8)	5 (17.2)	7 (26.9)	17 (21.5)
グレード4の有害事象 ^a	1 (4.2)	0	0	1 (1.3)
重篤な有害事象 ^b	1 (4.2)	0	1 (3.8)	2 (2.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
治療中止に至った有害事象 ^c	1 (4.2)	1 (3.4)	1 (3.8)	3 (3.8)
シメプレビルのみ中止	0	0	0	0

^a 好中球数減少

^b 高ビリルビン血症(初回治療)及び末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明(前治療無効)

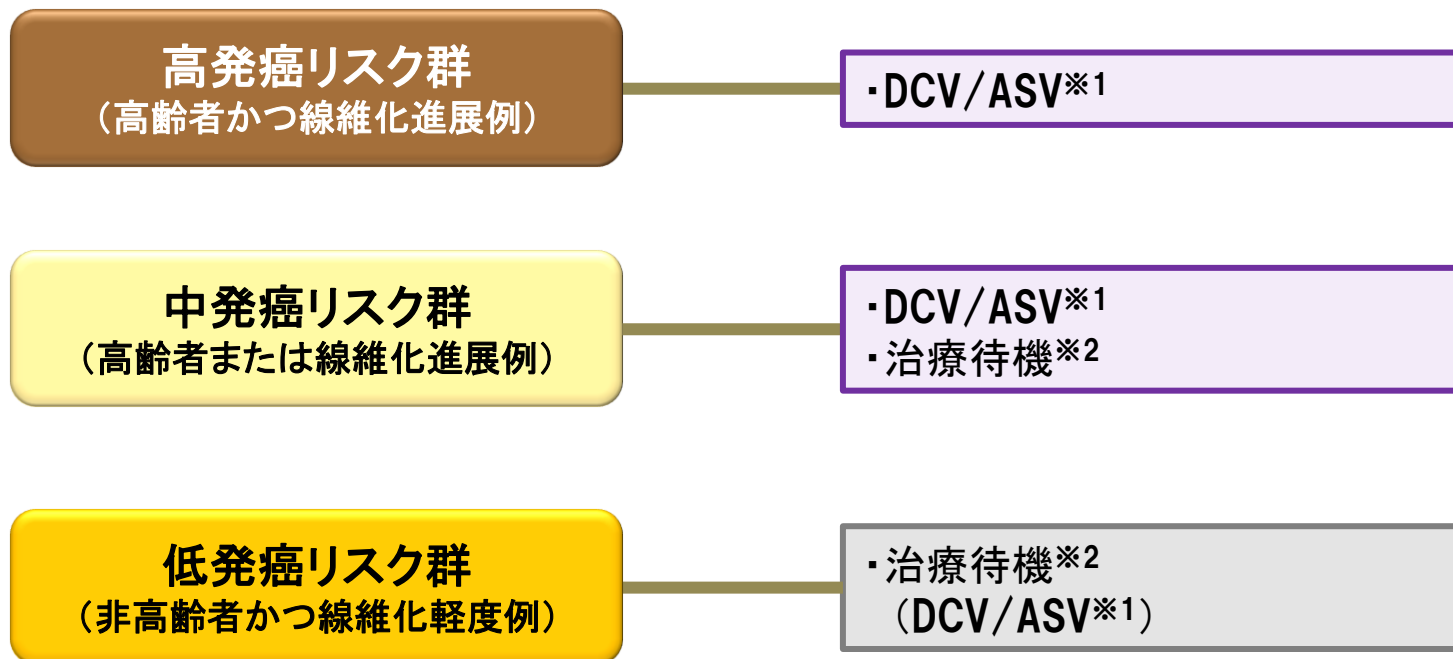
^c アレルギー性皮膚炎(初回治療), 貧血(前治療再燃)及びうつ病(前治療無効)

バニプレビル国内第Ⅲ相試験／初回治療例対象試験



日本肝臓学会C型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

～既治療：IFN（+RBV）副作用中止～



※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値異常例では肝底護療法またはPeg-IFN (IFN) 少量長期を行う。

本ガイドラインにおいて「IFN 不適格」は、

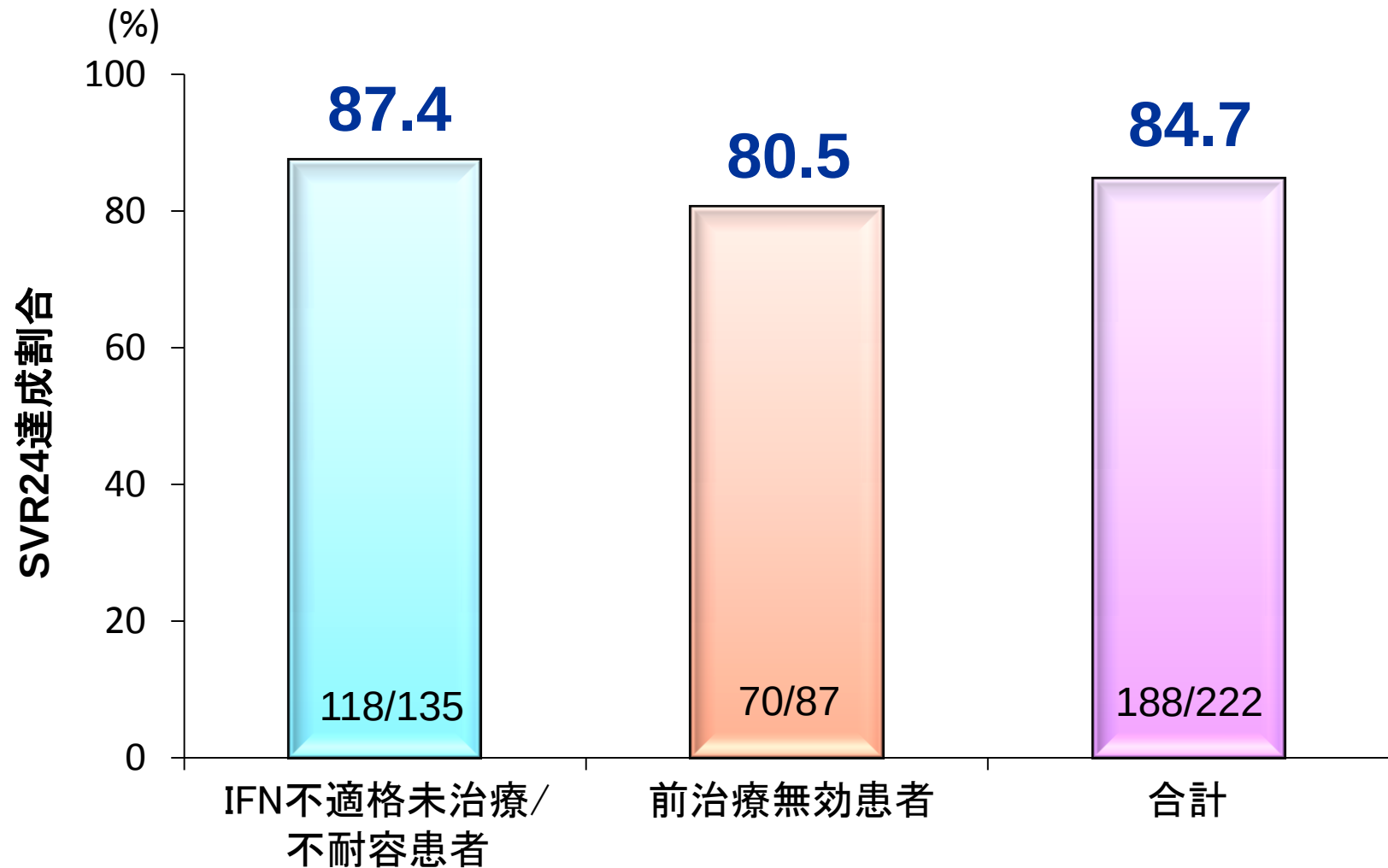
✓「IFN(+リバビリン)未治療であるが IFN(+リバビリン) 使用困難と考えられる症例」

✓「IFN(+リバビリン)既治療での IFN(+リバビリン)不耐容の症例」

→の両方を含む、「すべての IFN(+リバビリン)使用困難と考えられる症例」と定義。

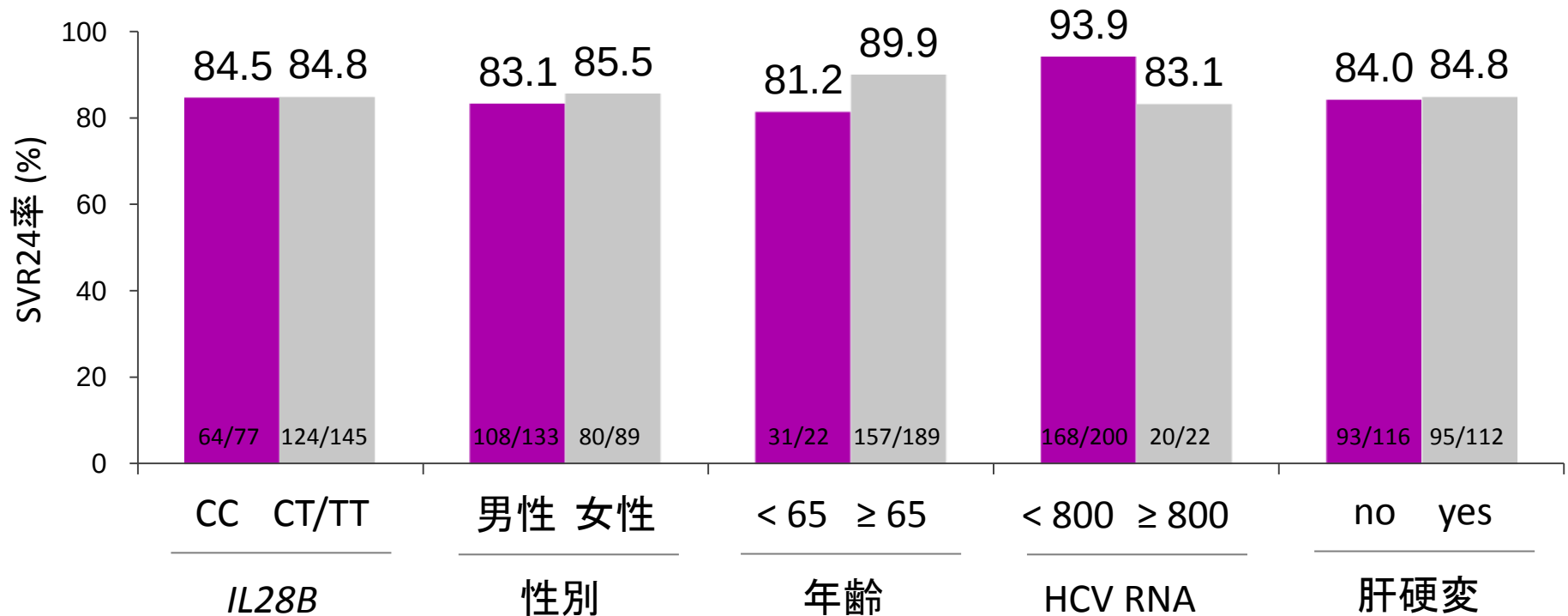
日本におけるIFN free, 国内第3相臨床試験, NS5A阻害薬 (Daclatasvir)/NS3プロテアーゼ阻害薬(Asunaprevir)

n=222



Daclatasvir/Asunaprevir : SVR24率の層別解析

IL-28B SNP、性別、年齢、HCV RNA量、肝硬変に左右されない



市大病院におけるDCV+ASV治療成績（治験）

SVR = 7/8症例（87.5%）

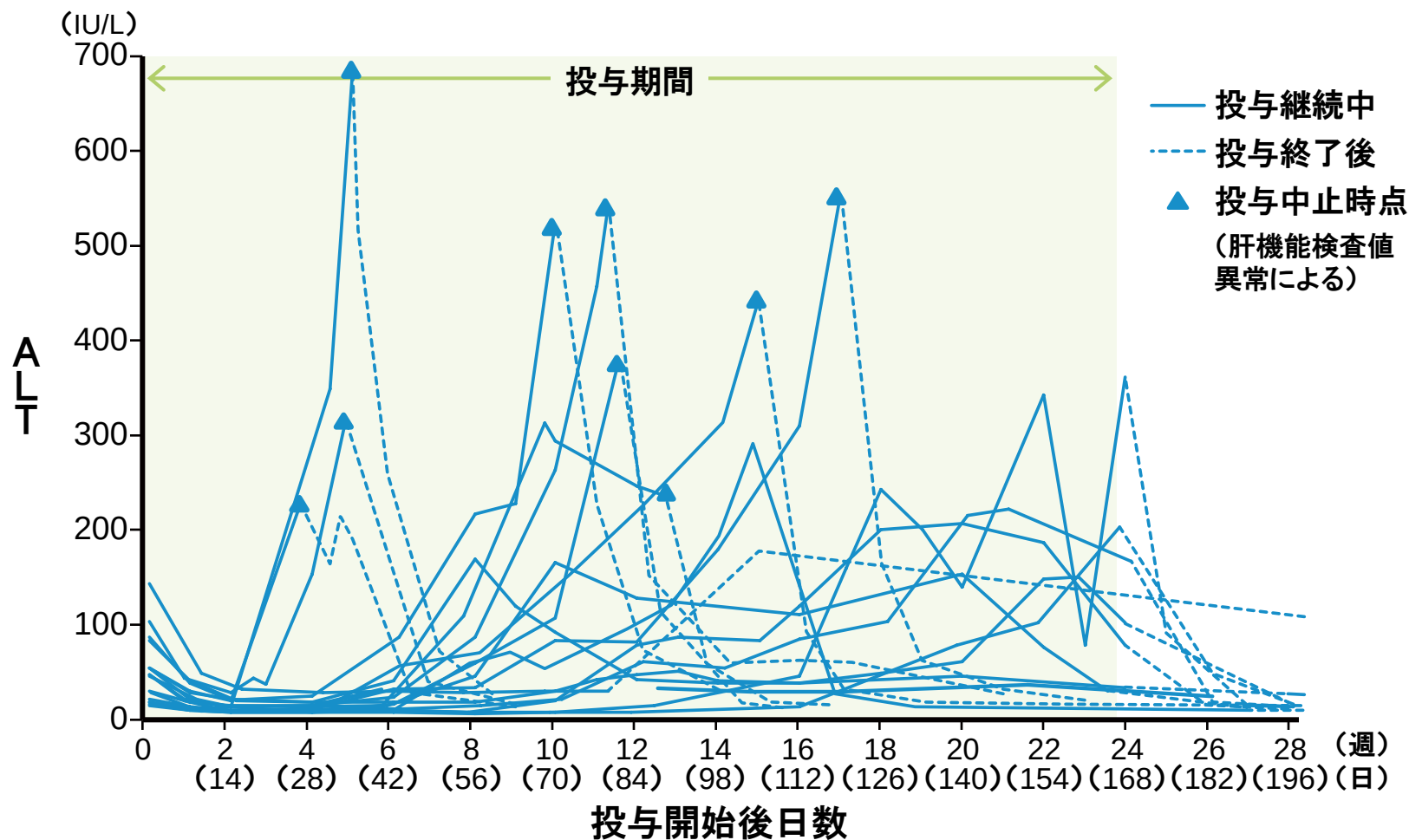
未治療／不適格／不耐容																					
	年齢	性別	治療歴	ゲノタイプ	IL-28B	前ALT	前HCV RNA	1W	2W	4W	8W	10W	12W	16W	20W	24W	後4W	後8W	後12W	後24W	治療成績
症例1	71	F	Naïve	1b	MA	99	6.6	1.7	1.2未	1.2未	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例2	43	F	Naïve	1b	HE	24	5.2	1.2未	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例3	46	F	Naïve	1b	MA	42	7.1	2.7	1.2未	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例4	49	F	Naïve	1b	MA	20	6.5	1.2未	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例5	69	M	Naïve	1b	MA	102	5.9	1.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例6	63	F	Naïve	1b	MA	74	7.2	2.6	1.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
Non-responder																					
症例7	52	F	non-responder	1b	MA	24	7.2	2.7	1.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	著効
症例8	68	M	non-responder	1b	HE	47	6.4	2.1	1.2未	—	—	—	—	—	—	—	7.2	—	7.1	6.5	再燃

Daclatasvir/Asunaprevir : 有害事象

n (%)	IFN-Ineligible/ Intolerant (n=135)	Non-responder (n=87)	Total (n=222)
✓ 重篤な有害事象(治療中)	9 (6.7%)	4 (4.6)	13 (5.9)
✓ 10%以上発現した有害事象			
鼻咽喉頭炎	40 (29.6%)	27 (31.0%)	67 (30.2%)
ALT値上昇	24 (17.8%)	11 (12.6%)	35 (15.8%)
AST値上昇	18 (13.3%)	10 (11.5%)	28 (12.6%)
頭痛	18 (13.3%)	17 (19.5%)	35 (15.8%)
下痢	12 (8.9%)	10 (11.5%)	22 (9.9%)
発熱	12 (8.9%)	15 (17.2%)	27 (12.2%)
✓ grade 3-4の臨床検査値異常(>3%)			
ALT値上昇	12 (8.9%)	4 (4.6%)	16 (7.2%)
AST値上昇	10 (7.4%)	2 (2.3%)	12 (5.4%)
Hb値減少	6 (4.4%)	1 (1.1%)	7 (3.2%)

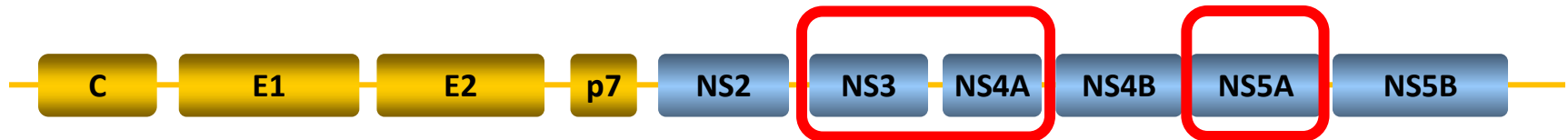
IFN不適格未治療/不耐容患者におけるALTの推移

経口2剤を用いた治療ではALTとビリルビンの上昇に注意を要する



* 投与開始後、ALTが150 IU/L以上に増加した患者

ASVとDCVのG1b症例における主な耐性部位



アスナプレビル

アミノ酸置換	EC ₅₀ (nM)	WTに対する 倍率
WT(野生型)	0.86±0.3	1
D168A	109±19	127
D168C	56±4	65
D168E	67±11	78
D168G	13±4	16
D168H	85±24	98
D168V	241±17	280
D168Y	205±29	238

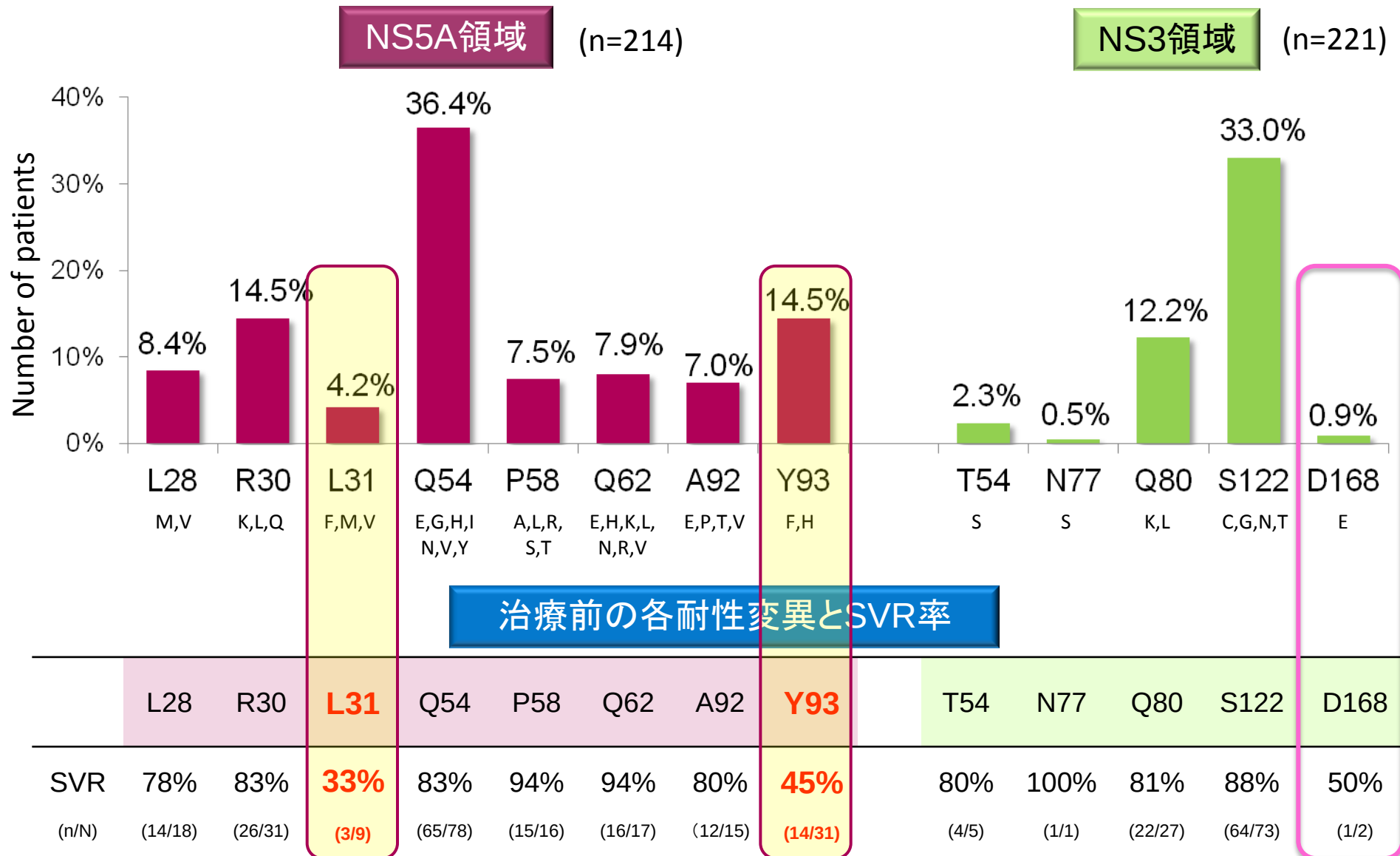
McPhee F, *et al.* ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.
2012;56(7):3670

ダクラタスビル

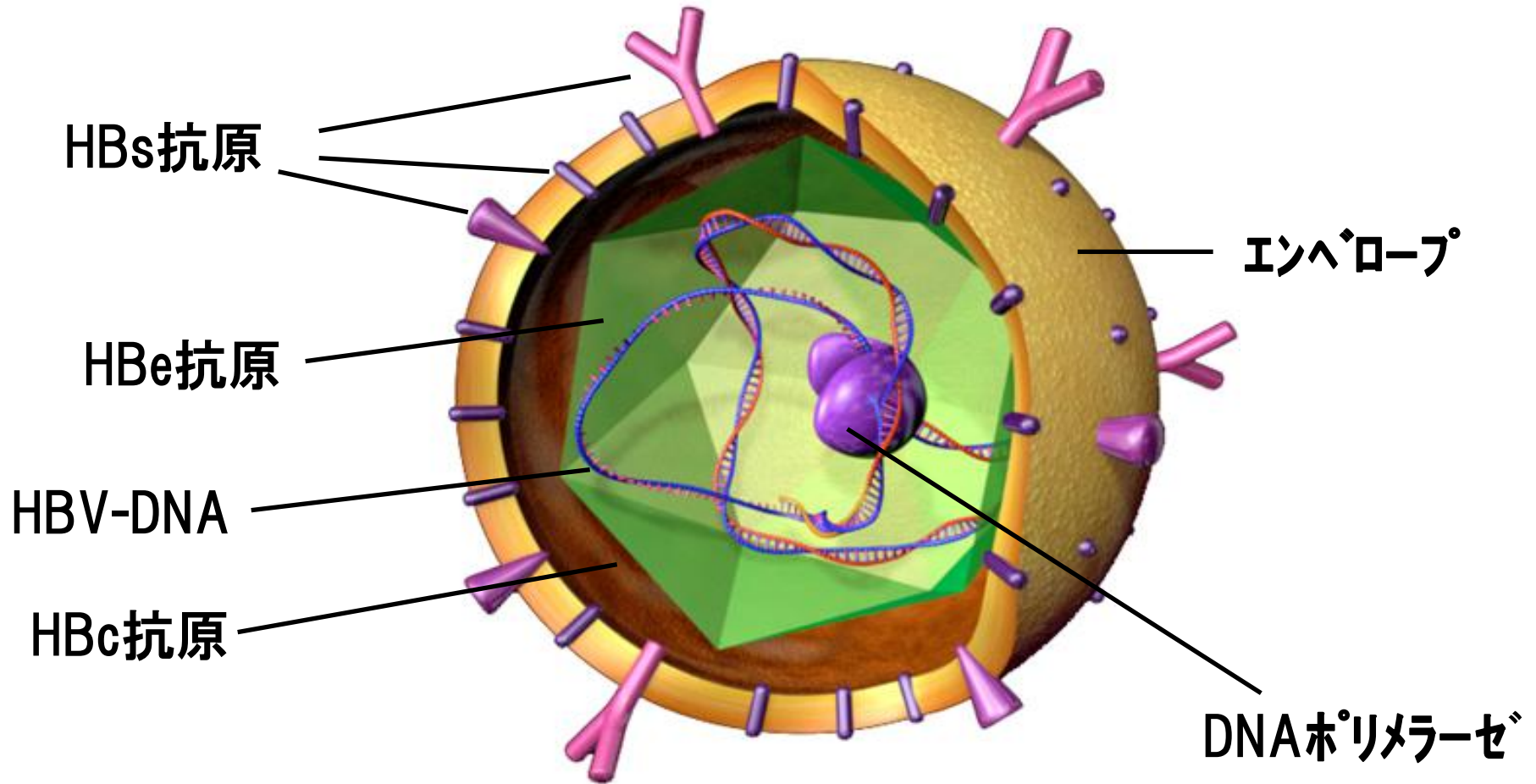
アミノ酸置換	EC ₅₀ (pM)	WTに対する 倍率
WT(野生型)	2.6±0.3	1
L31F	12.6±1.2	5
L31M	8.4±1.9	3
L31V	61±15	23
Y93H	49.2±12.8	19
Y93N	73.5±5.5	28
L31F+Y93H	14,874.3±1,762.9	5,721
L31M+Y93H	10,989.4±122.9	4,227
L31V+Y93H	21,674.5±9,461.3	8,336

Fridell R, *et al.* ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.
2010;54(9):3641

Daclatasvir/Asunaprevir 国内phase 3: 治療前耐性変異の検討

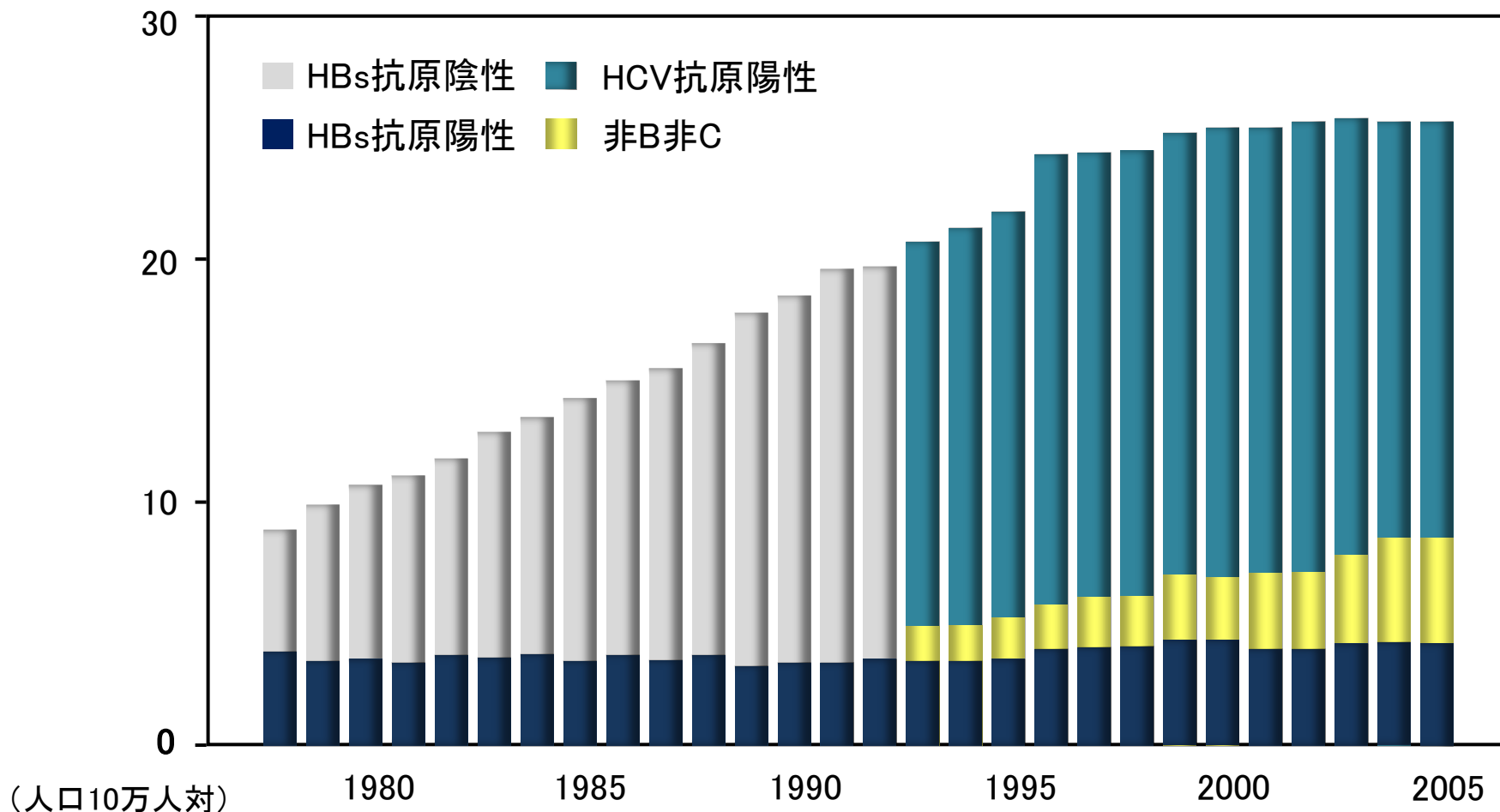


B型肝炎ウイルス(HBV)の構造

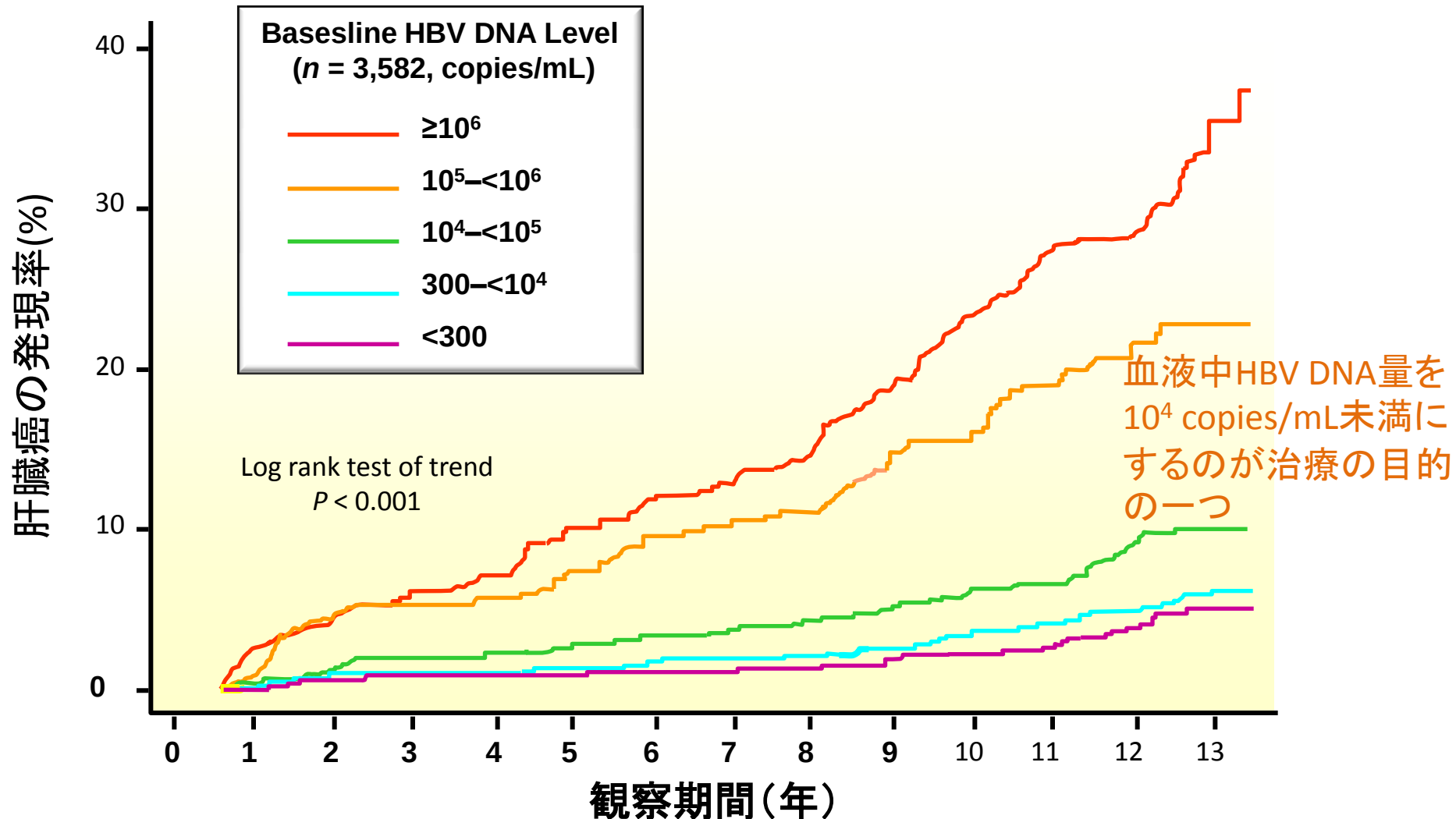


本邦における肝がんによる死亡数の推移

B型肝炎関連の肝がんは一定の割合で継続的に存在する



B型肝炎ウイルスHBVDNA量と肝発癌率



B型肝炎に対する抗ウイルス薬認可の歴史

核酸アナログ製剤

ラミブジン2000年
(商品名:ゼフィックス®)

アデホビル2004年
(商品名:ヘプセラ®)

エンテカビル2006年
(商品名:バラクルード®)

テノホビル2014年
(商品名:テノゼット®)

インターフェロン

インターフェロン(28日間)
1986年IFN β (商品名:フエロン®)
1988年IFN α (商品名:スミフェロン®)
1989年IFN α -2 β (商品名:イントロン®A)
1993年IFN α (商品名:オーアイエフ®)

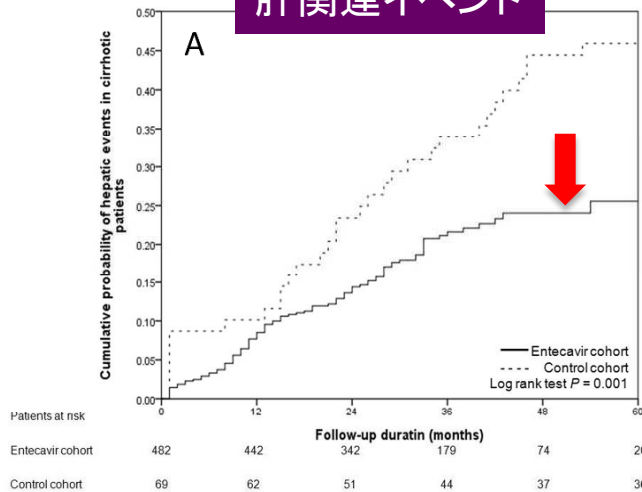
2002年
インターフェロン投与期間6ヵ月間に変更

ペグインターフェロン
2011年PEG-IFN α -2a(商品名:ペガシス®)

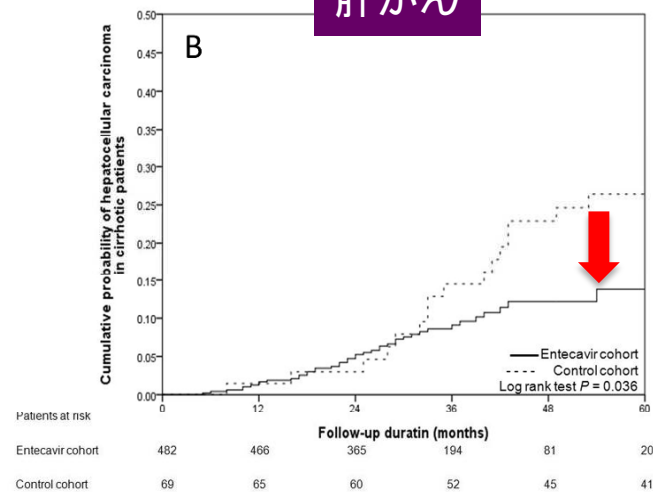
エンテカビルの臨床成績、肝臓死に対する効果

— 最近出版された香港からの成績 —

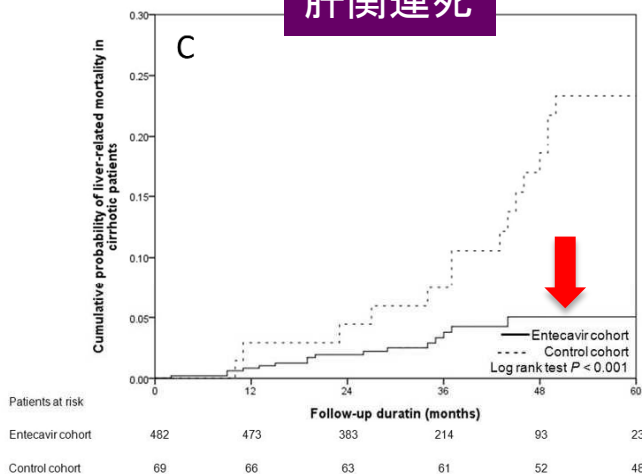
肝関連イベント



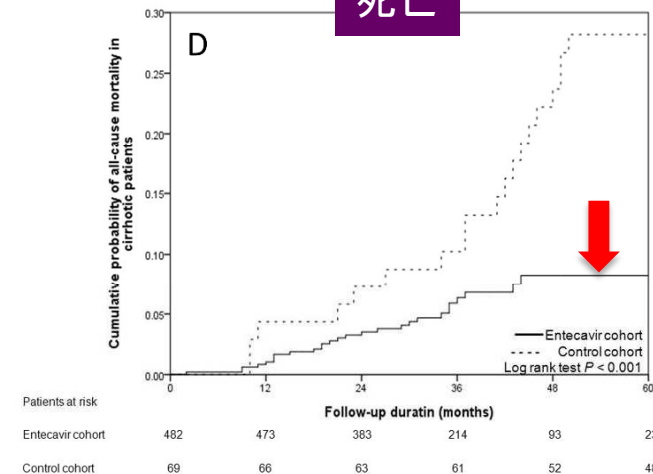
肝がん



肝関連死



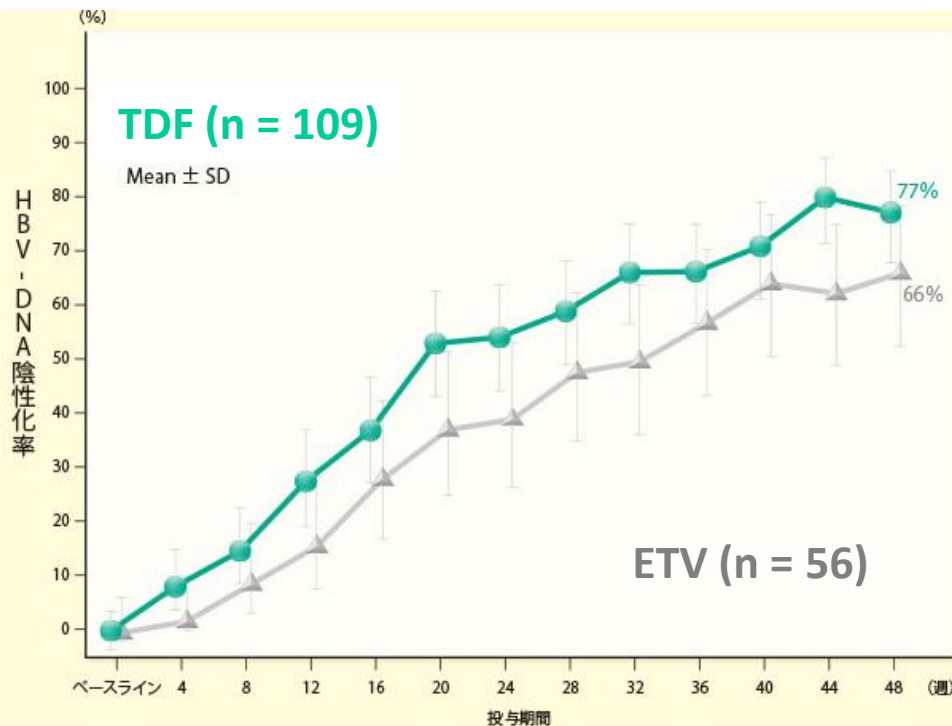
死亡



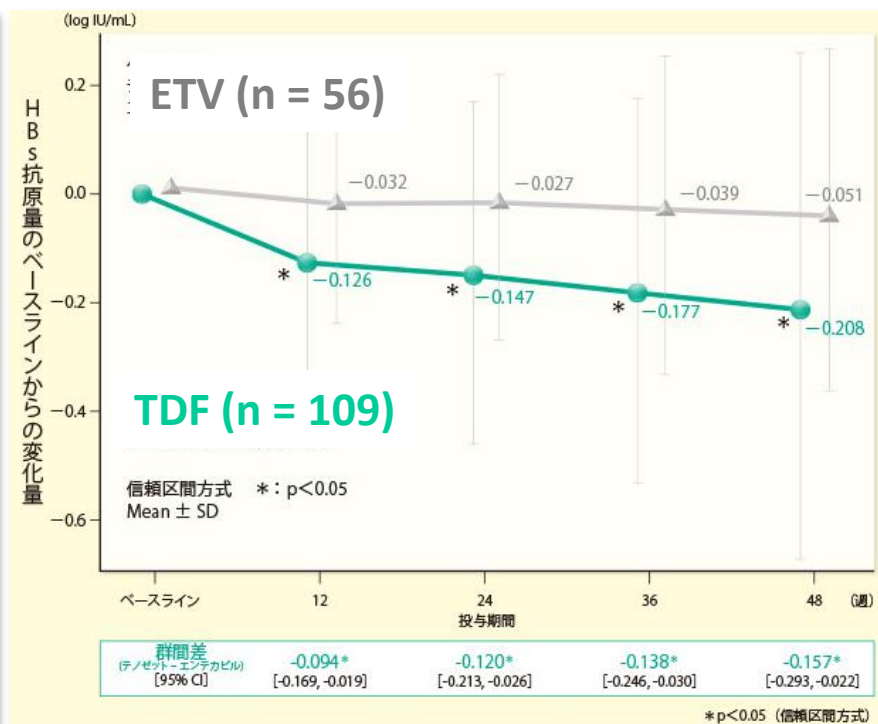
未治療例に対するTenofovir (vs Entecavir)の効果

国内治験

HBV DNA陰性化率



HBsAg変化率



Osaka City University Medical School Department of Hepatology

