

患者さんのための公開講座
【C型肝炎治療法の進歩と展望】

テラプレビル併用療法の治療成績と今後の課題

国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

三田 英治

genotype (ゲノタイプ、ジェノタイプ)

HCV 遺伝子型、ウイルス量別の頻度

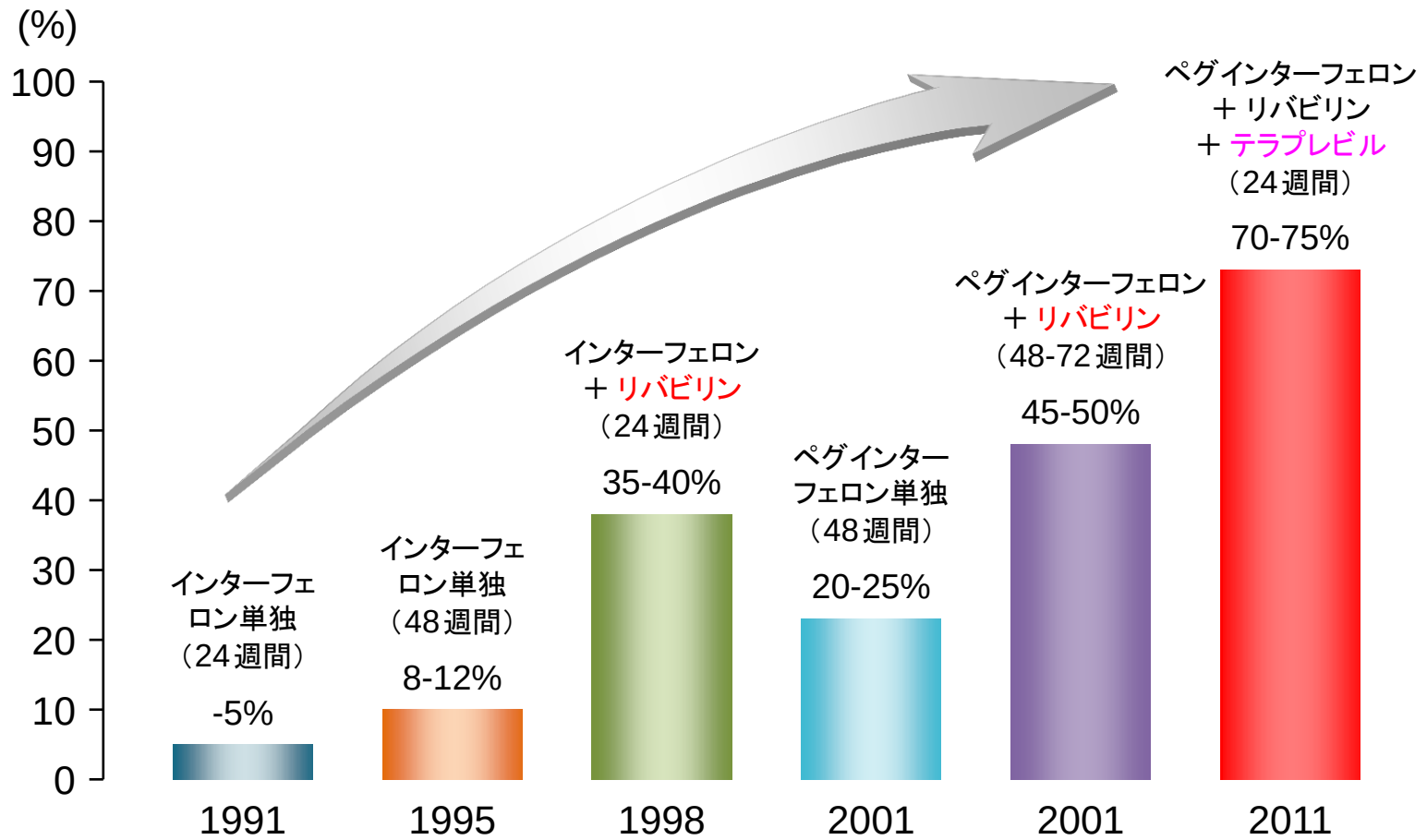
患者さんの比率	遺伝子型 1	遺伝子型 2
高ウイルス量 5 log ₁₀ IU/mL 以上 1mL に 10 ⁵ ケ 以上 100,000	50%	15%
低ウイルス量 5 log ₁₀ IU/mL 未満	20%	15%

2011年11月発売

テラプレビル発売前の初回治療ガイドラインでの治療を行った 場合の遺伝子型・ウイルス量別のウイルス排除率

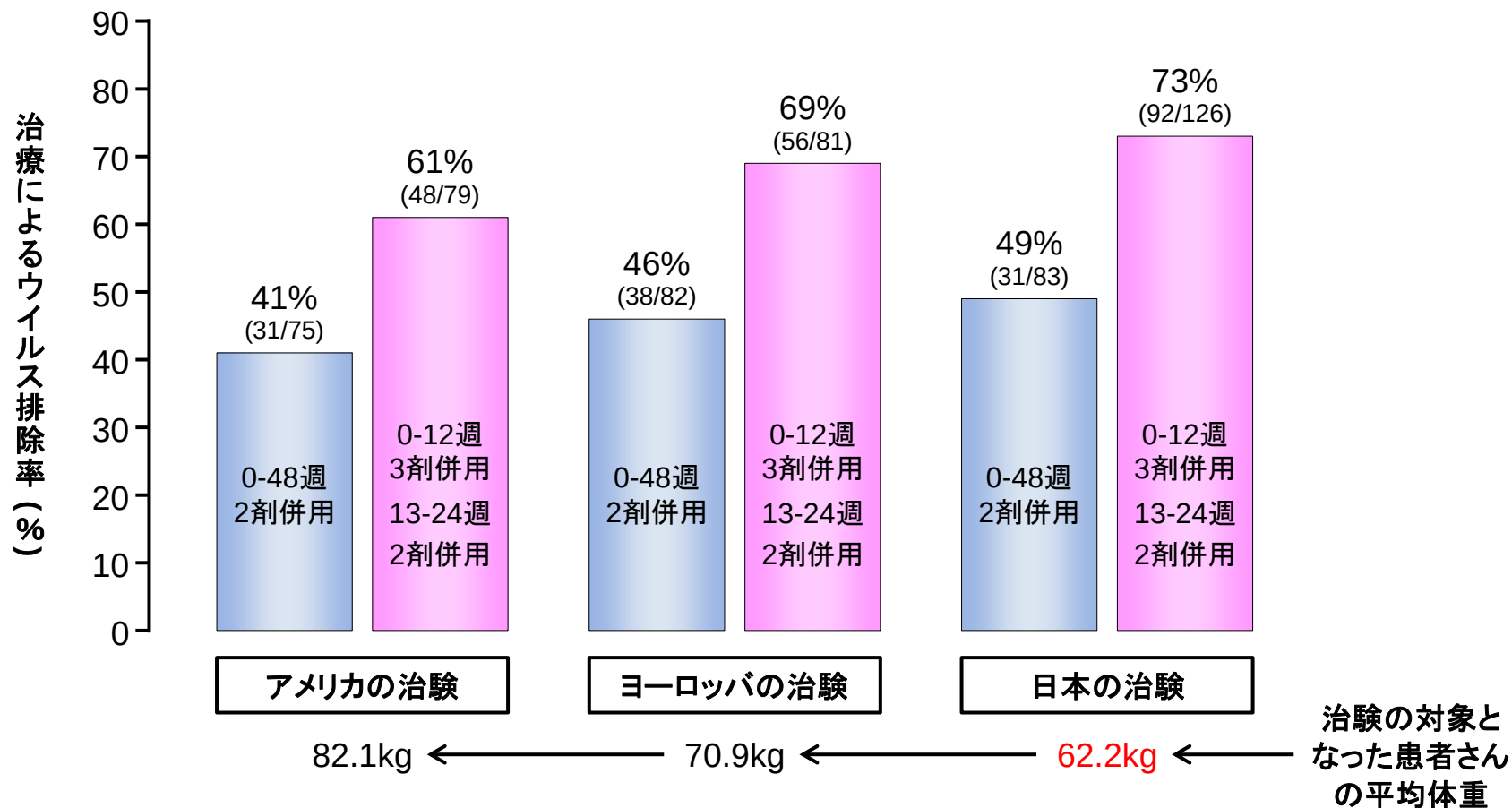
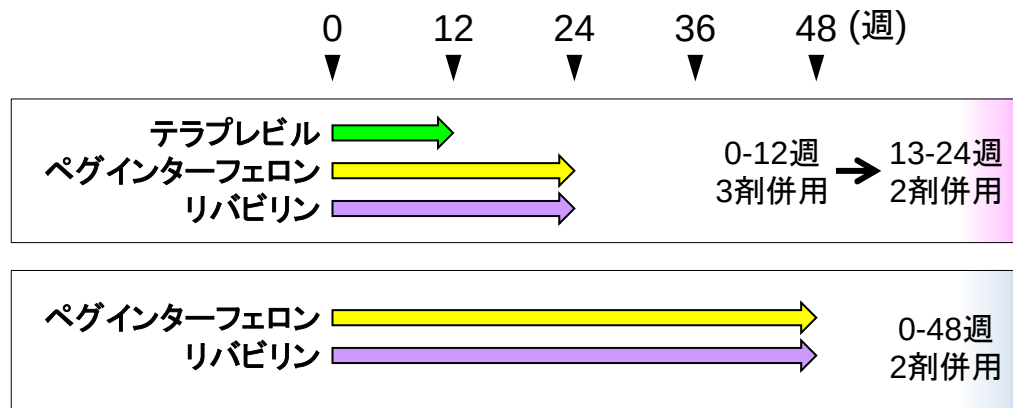
ウイルス排除率	遺伝子型 1	遺伝子型 2
高ウイルス量 5 log ₁₀ IU/mL以上	45～50%	85～90%
低ウイルス量 5 log ₁₀ IU/mL未満	85～90%	90～95%

遺伝子型 1 型・高ウイルス量の患者さんに対する治療法の進化とウイルス排除率



各治療法の保険承認年(西暦)

インターフェロン未治療の患者 さんに対するテラプレビル併用 療法の国内外の治験成績

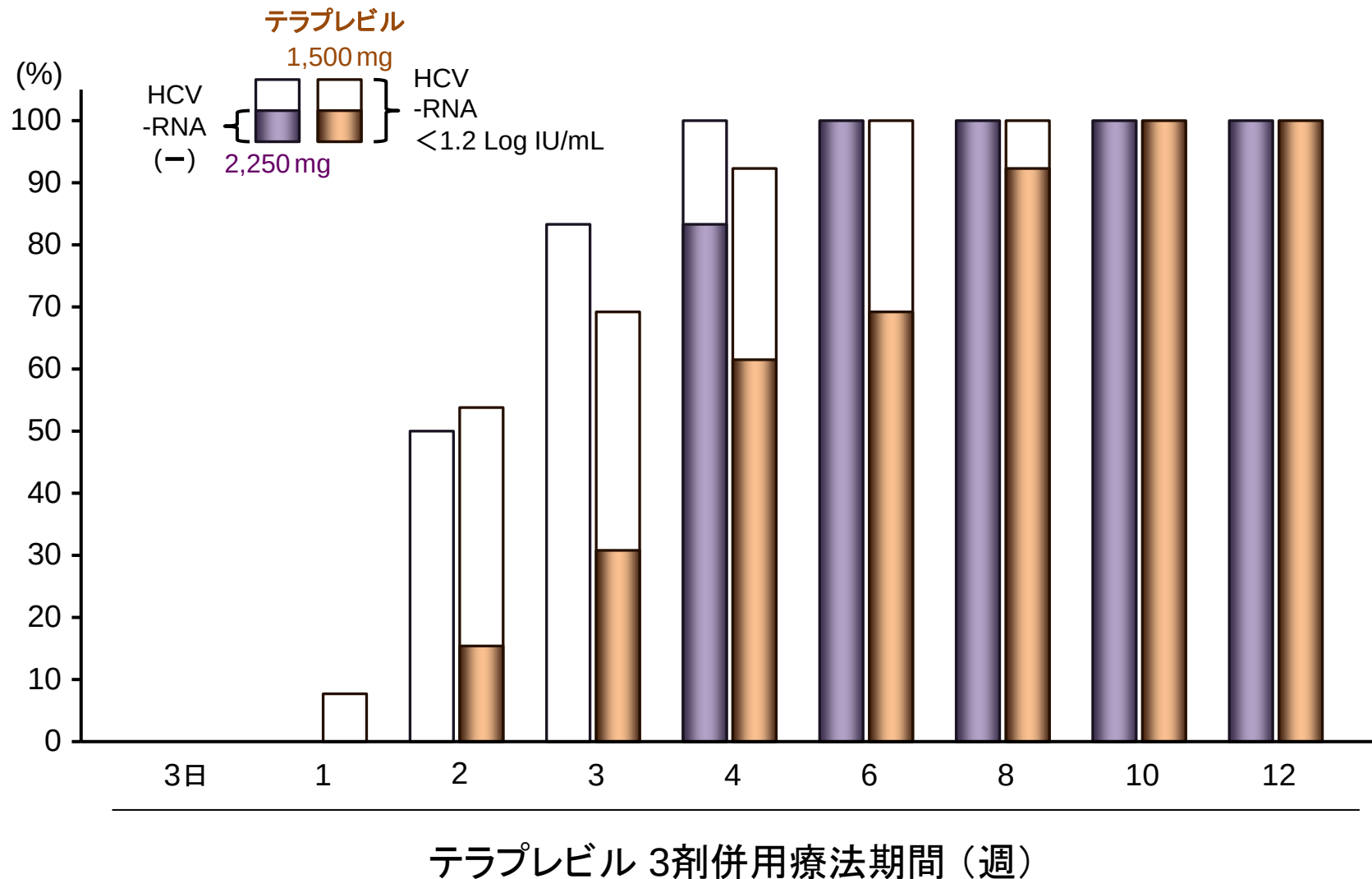


C型慢性肝炎に対する初回治療のガイドライン

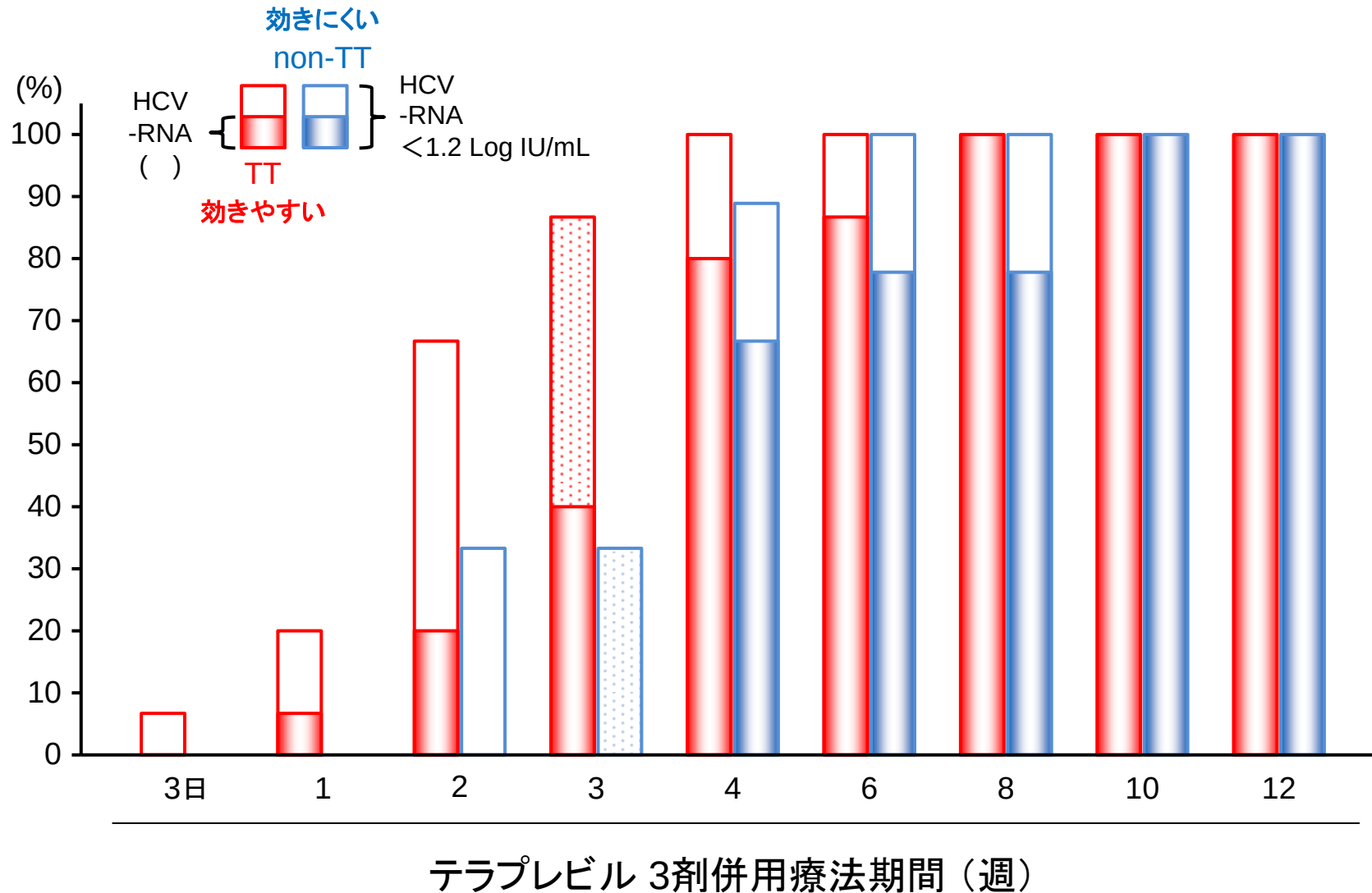
ー肝臓学会ガイドラインと厚労省研究班報告のまとめー

	遺伝子型 1			遺伝子型 2
高ウイルス量 ≥5.0 log IU/mL	65歳 以下	線維化 進展例	・ ペグインターフェロン+リバビリン +テラプレビル3剤併用(24週間) ・ ペグインターフェロン+リバビリン (48-72週間)	・ ペグインターフェロン +リバビリン併用 (24週間)
		線維化 軽度例	・ 可能な次世代のプロテアーゼ 阻害剤の承認まで待機 ・ 待てないなら ペグインターフェロン +リバビリン+テラプレビル3剤併用 (24週間)	
	66歳以上		・ ペグインターフェロン+リバビリン 併用(48-72週間)	
低ウイルス量 <5.0 log IU/mL	・ インターフェロン単独(24週間) ・ ペグインターフェロン単独(24-48週間)			・ インターフェロン単独 (8-24週間) ・ ペグインターフェロン 単独(24-48週間)

平均テラプレビル投与量別のHCV-RNA陰性化率



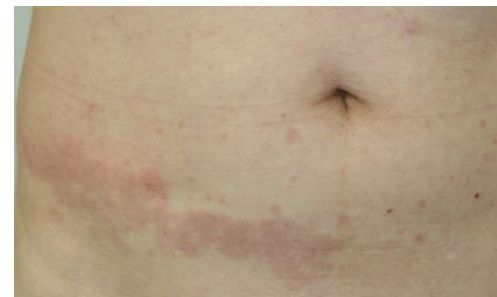
平均テラプレビル投与量別のHCV-RNA陰性化率



テラプレビル併用療法の副作用

1. 皮膚障害
2. 腎機能障害
3. 高尿酸血症
4. 重症感染症（敗血症など）

テラプレビル特有もしくは
テラプレビルを併用する
ことでより高頻度もしくは
より重症となる副作用



5. 抑うつ
6. インフルエンザ様症状
7. 間質性肺炎
8. 白血球減少、血小板減少

主に ペグインターフェロン
もしくはインターフェロンの
副作用



9. 溶血性貧血

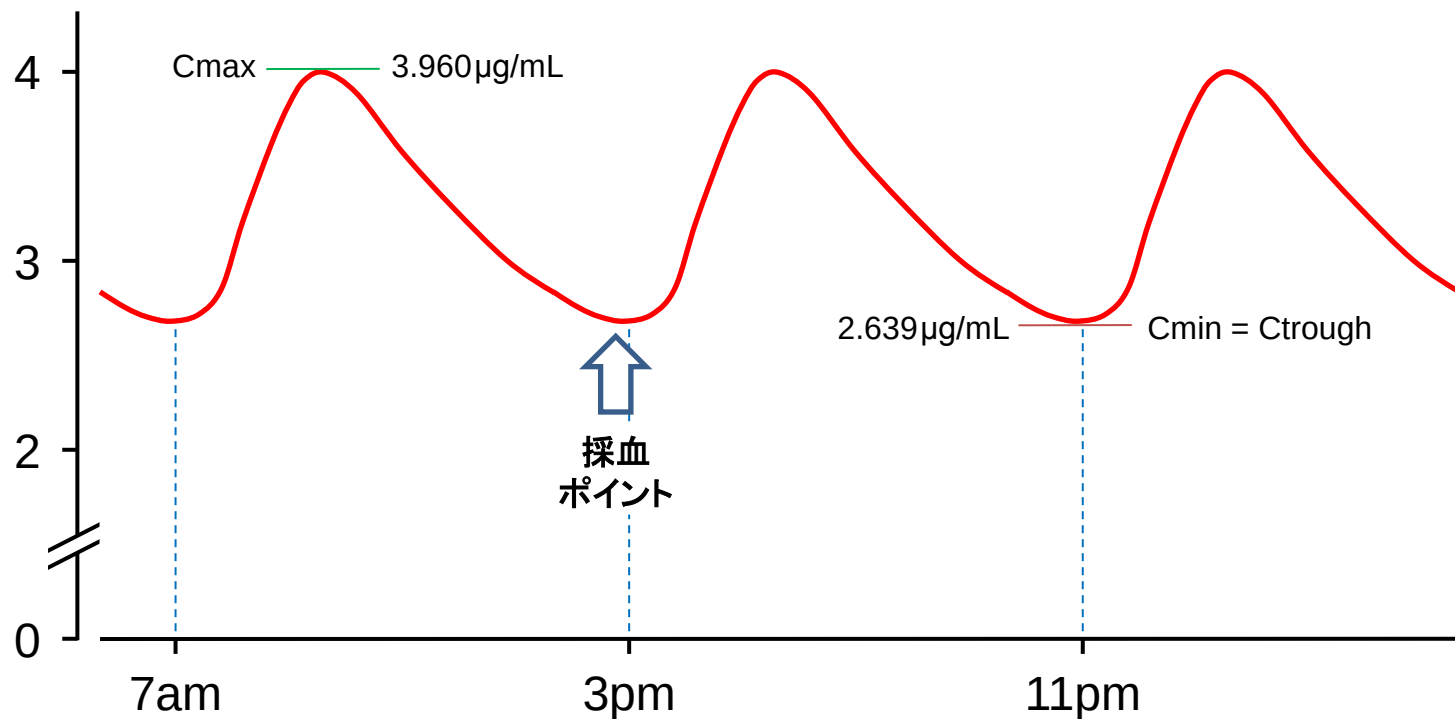
主にリバビリンの副作用

10. その他（脱毛など）

血漿中テラプレビル濃度の検討

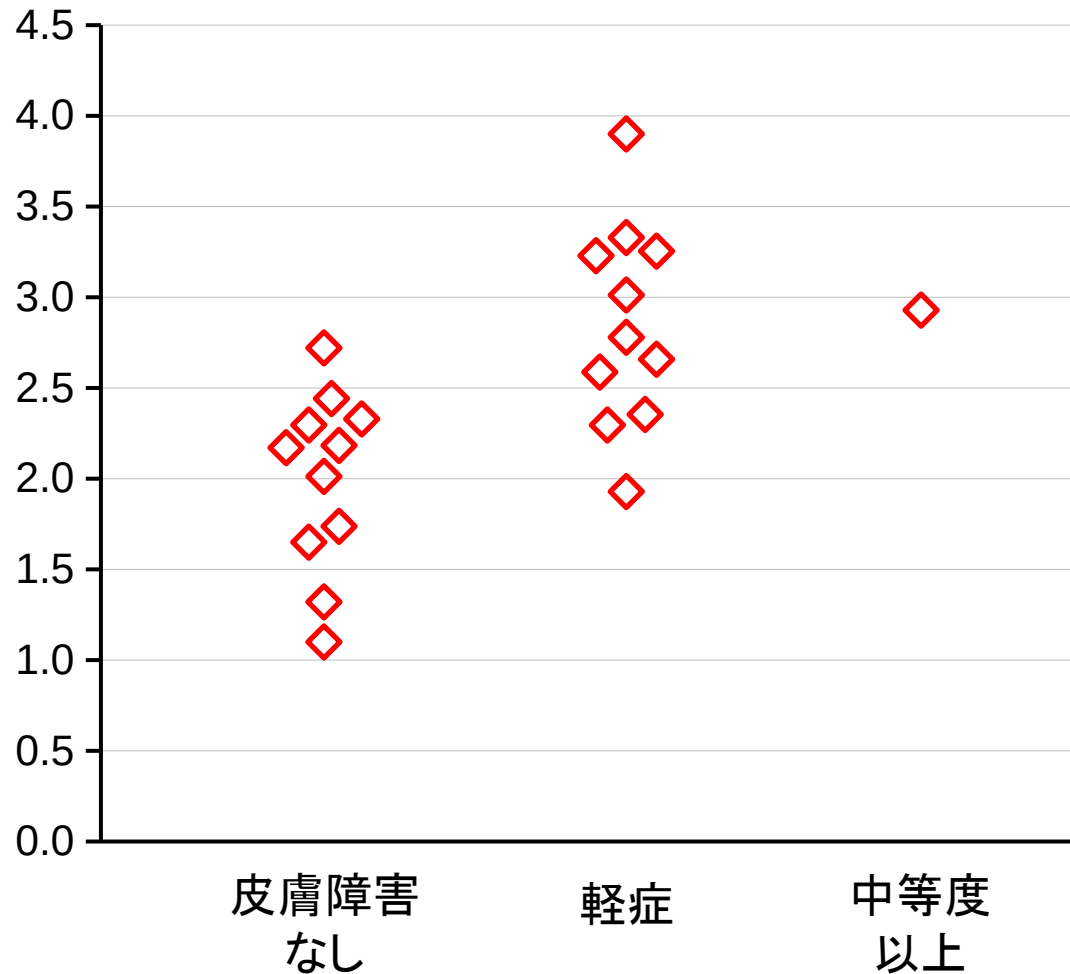
テラプレビル服用中の8週目の午後3時の服薬前のトラフ値を測定した

血漿中テラプレビル濃度
($\mu\text{g/mL}$)



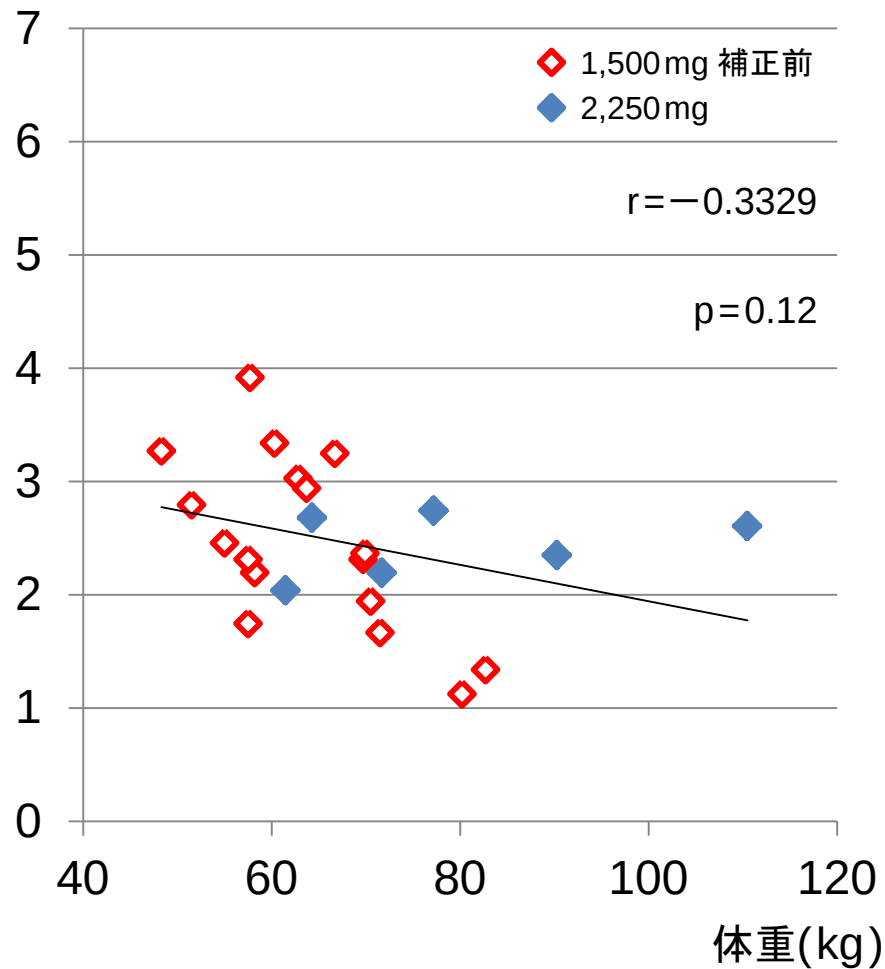
テラプレビル血中濃度と皮膚障害

血漿中テラプレビル濃度
($\mu\text{g/mL}$)

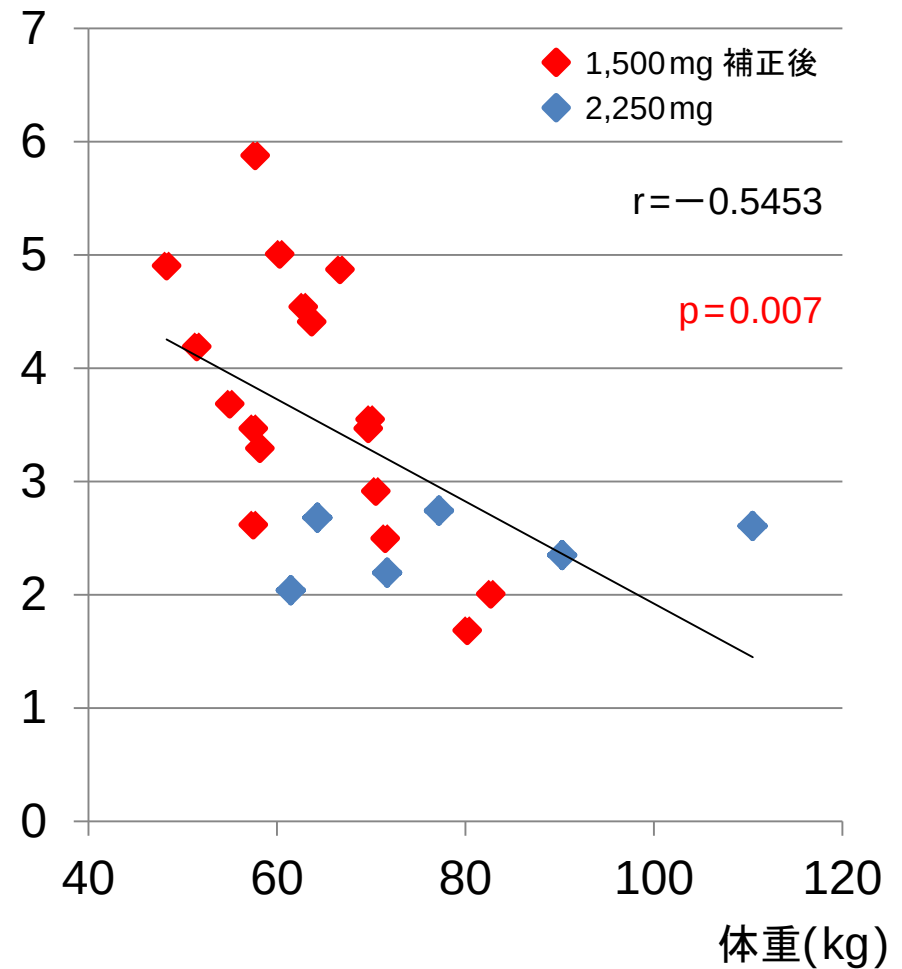


テラプレビル血中濃度と体重

血中濃度
($\mu\text{g/mL}$)



補正後血中濃度
($\mu\text{g/mL}$)

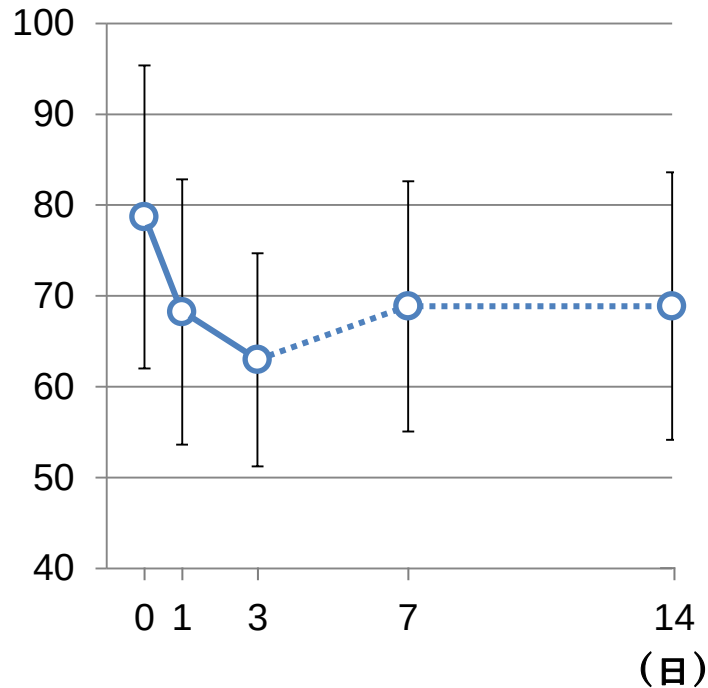


テラプレビル 3剤併用療法開始早期の腎機能障害

腎機能の指標



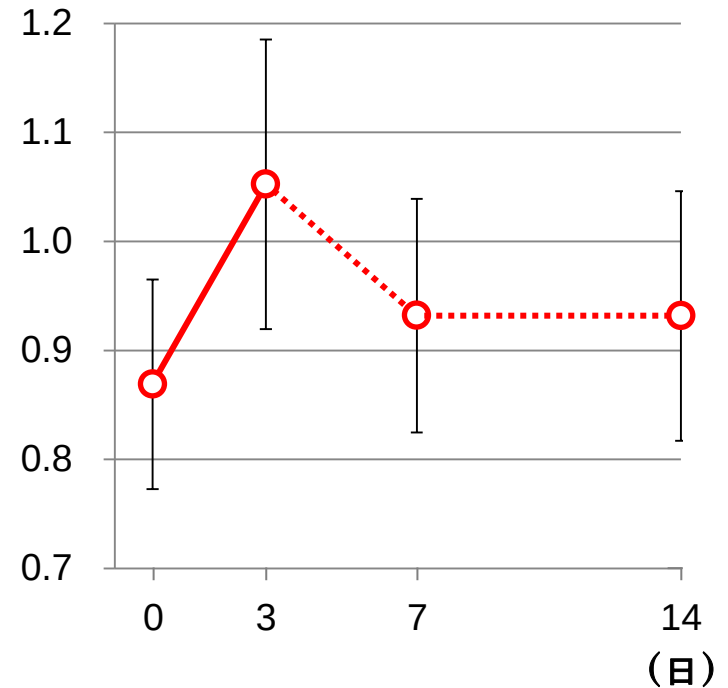
推定糸球体濾過量
(mL/min/1.73mm²)



腎機能障害の指標



シスタチンC
(ng/mL)



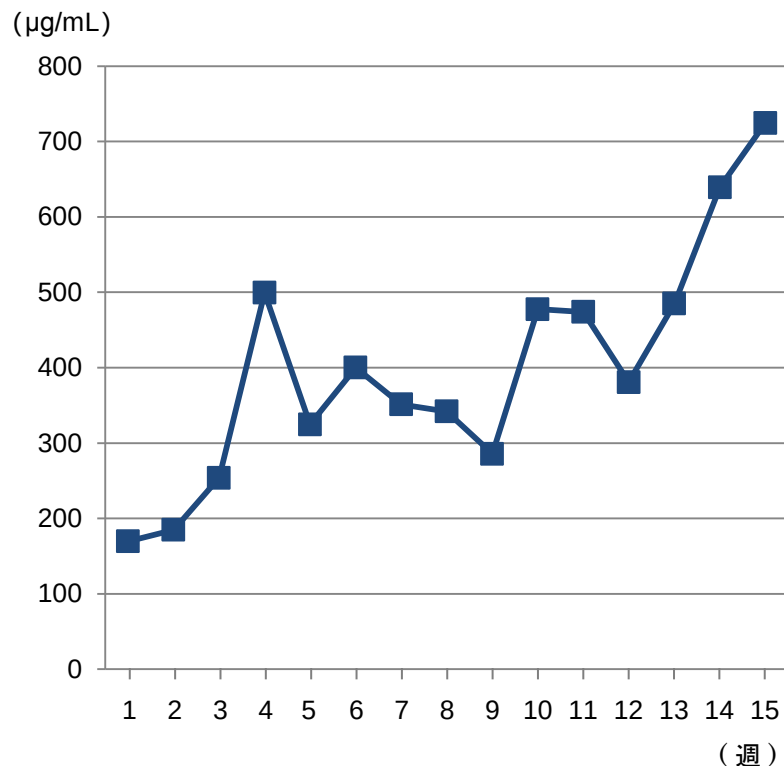
テラプレビル3剤併用療法開始3日後に、腎機能の指標は 低下し

腎機能障害の指標は 増加した。

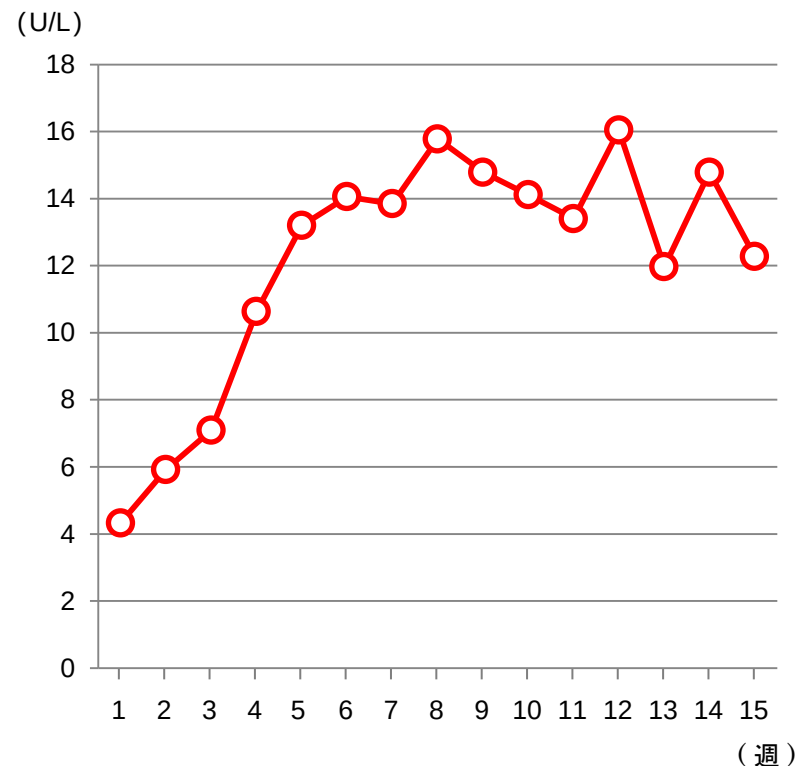
4日目以降は 多くの患者さんで テラプレビルを減量したため、改善の徴候を認めた。

尿細管障害マーカーの推移

尿中 β 2MGの平均値

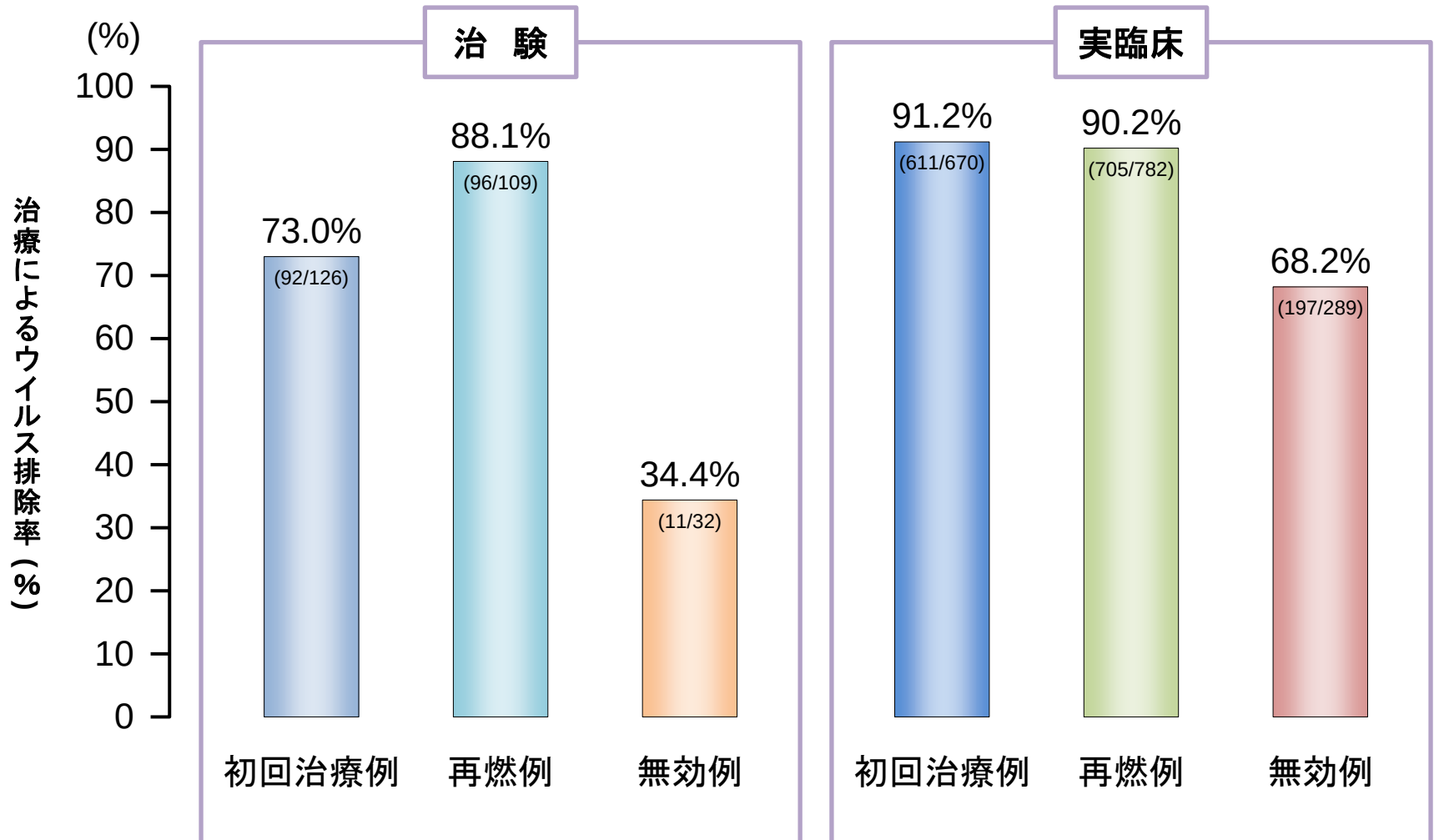


尿中NAGの平均値

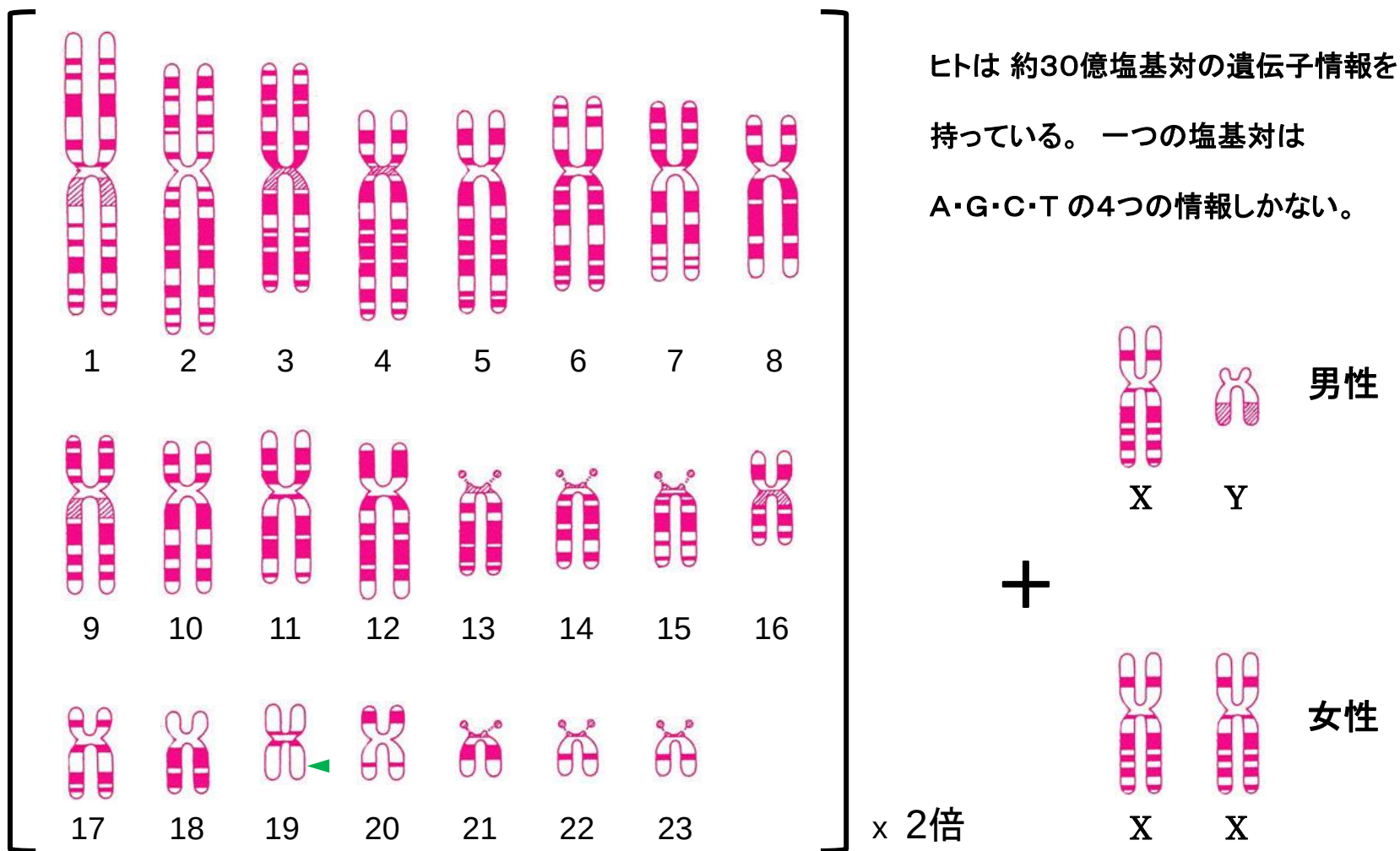


4日目以降は、尿細管障害のマーカーが上昇しており、
腎性腎障害が加味されてくると考えられる

テラプレビル併用療法の治療成績 — 治験と実臨床 —

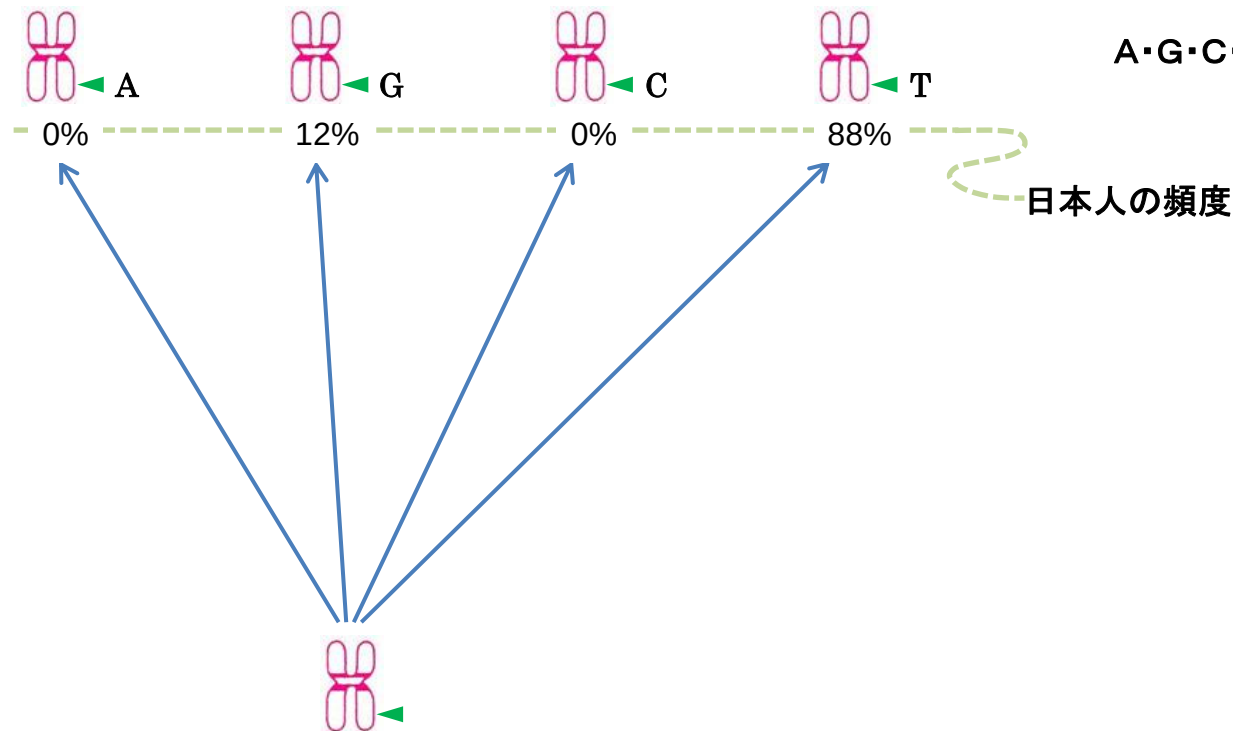


ジェノタイプ 1型・高ウイルス量のC型肝炎患者さんに対する ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果を 規定するヒトの遺伝子変異



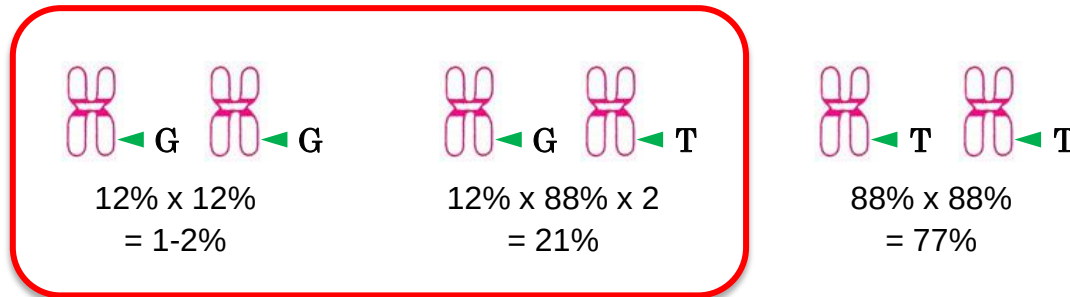
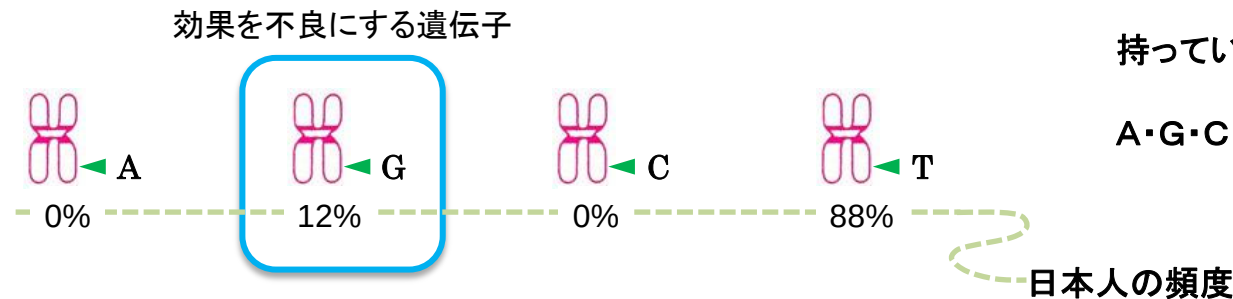
ジェノタイプ 1型・高ウイルス量のC型肝炎患者さんに対する ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果を 規定するヒトの遺伝子変異

ヒトは 約30億塩基対の遺伝子情報を
持っている。一つの塩基対は
A・G・C・T の4つの情報しかない。



ジェノタイプ 1型・高ウイルス量のC型肝炎患者さんに対する ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果を 規定するヒトの遺伝子変異

ヒトは 約30億塩基対の遺伝子情報を持
っている。一つの塩基対は
A・G・C・T の4つの情報しかない。

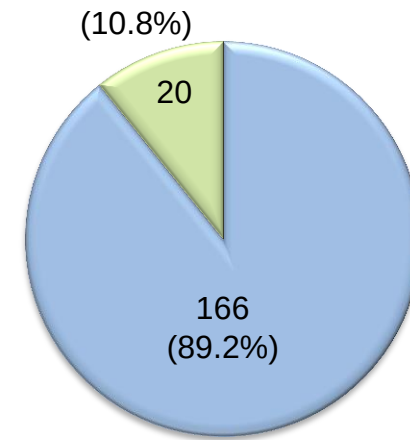
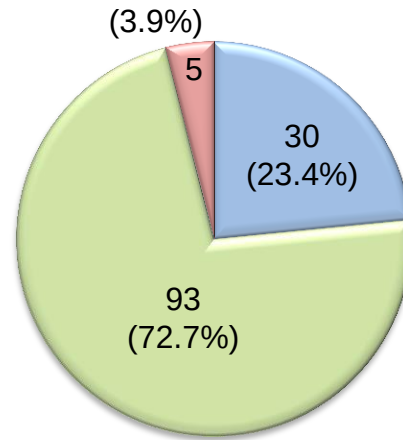


効果を不良にする遺伝子を持っているヒトは日本人の23%

ジェノタイプ 1型・高ウイルス量に対するペグインターフェロン・ リバビリン併用療法の早期治療効果とIL-28Bの一塩基変異

効果を不良にする
遺伝子を持っているヒト

■ TT
■ TG
■ GG

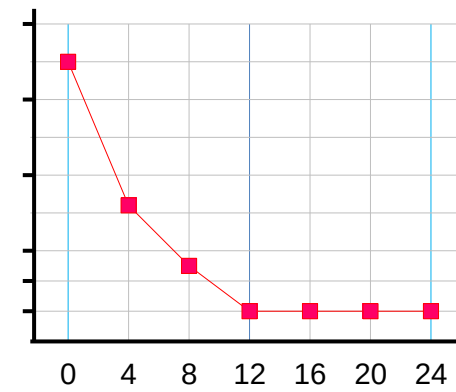
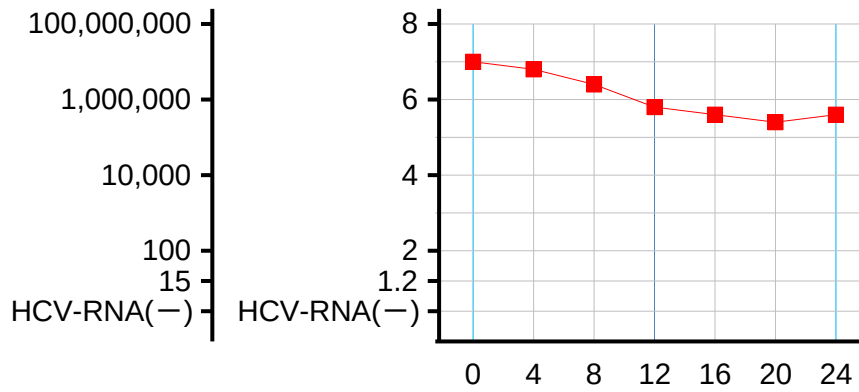


血液1mL中の
C型肝炎ウイルス
のコピー量

左記を対数化した
C型肝炎ウイルス
のコピー量

12週までの治療の
反応が極めて不良

12週までの治療の
反応が極めて良好



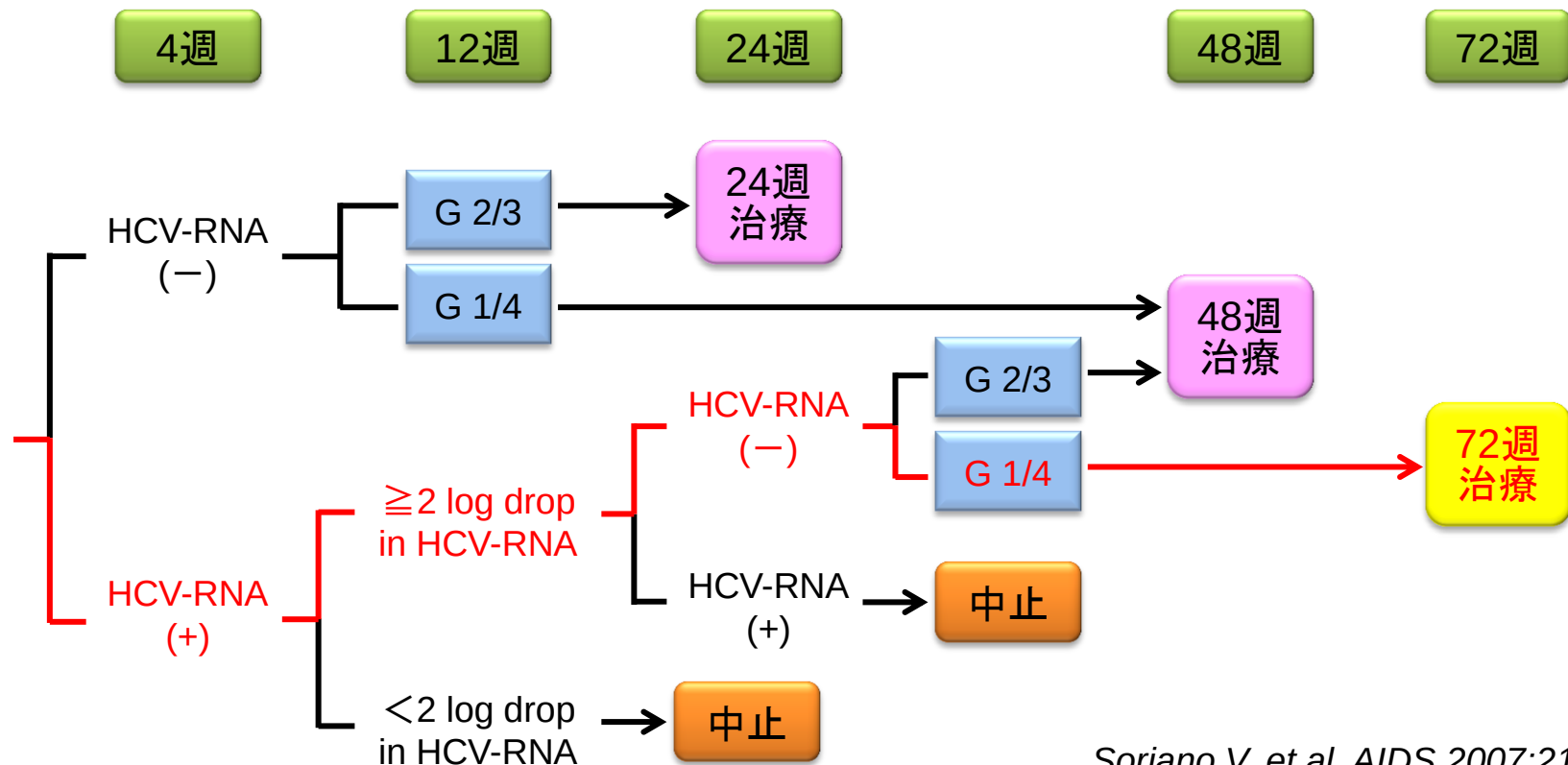
ペグインターフェロン
・リバビリン併用療法
治療期間 (週)

ペグインターフェロン
・リバビリン併用療法
治療期間 (週)

HIV感染C型慢性肝炎に対するPeg-IFN ・リバビリン併用療法の治療成績

試験名	APRICOT	ACTG 5071	RIBAVIC	Barcelona
患者さんの人数	868	133	412	95
ペグインターフェロンの種類	2a	2a	2b	2b
1日 リバビリン量	800mg	600-1,000mg	800mg	800-1,200mg
CD4値および HIV-RNA	「 >200/mm ³ 」 もしくは 「 100-200/mm ³ で HIV-RNA< 5,000copies/mL 」	>100/mm ³ かつ HIV-RNA< 10,000copies/mL	>200/mm ³	>250/mm ³ かつ HIV-RNA< 10,000copies/mL
ALT	2度は上昇	不問	不問	正常上限の 1.5倍以上
ジェノタイプ1型の割合	60%	77%	48%	55%
「肝線維化高度の 慢性肝炎＋ 肝硬変」 の割合	12%	11% (肝硬変)	39%	29%
ジェノタイプ1型の ウイルス排除率	29%	14%	17%	38%

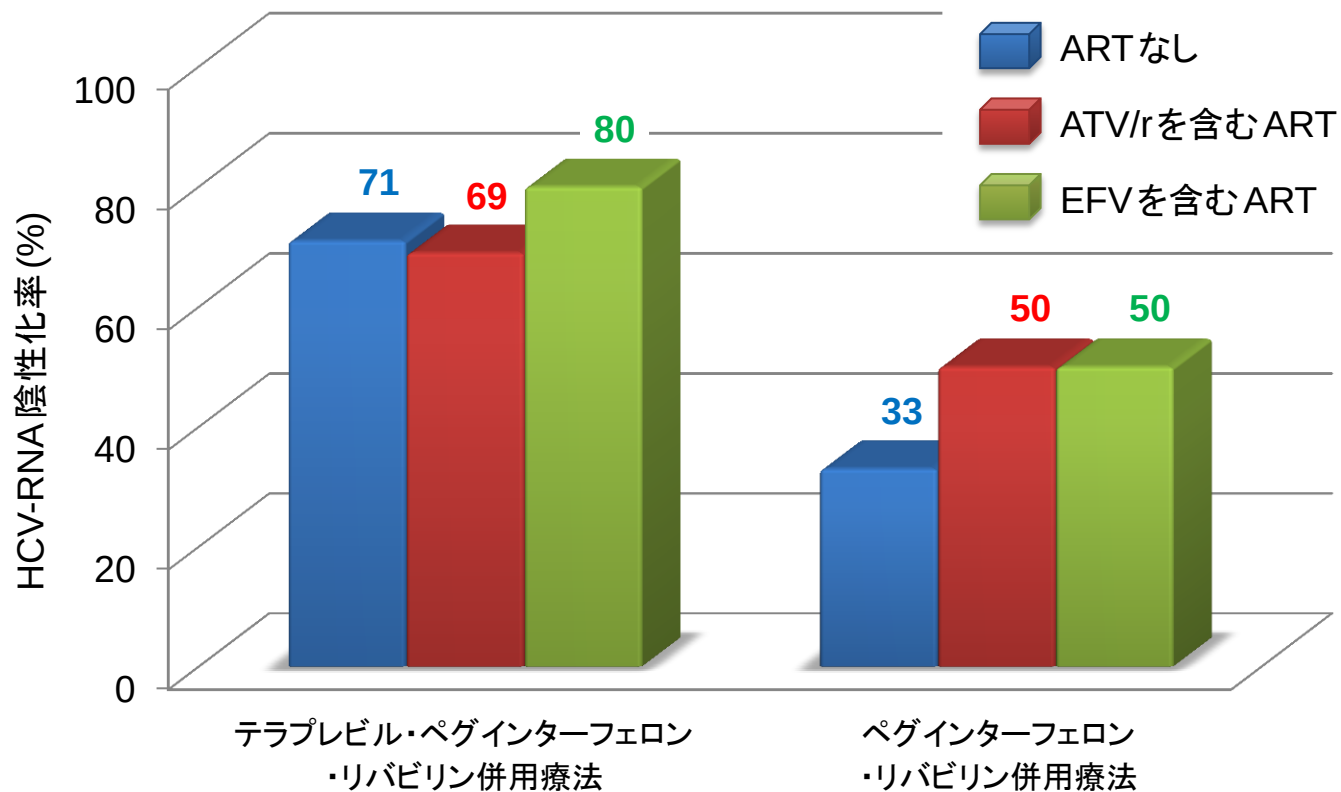
HIV感染C型慢性肝炎に対するIFN治療期間の提言



Soriano V, et al. AIDS 2007;21;1073.

日本のガイドラインでは、genotype 1型の RVR・cEVR症例は 48週間、late responderは 72週間の治療期間である。HIV感染C型慢性肝炎では SVR率が低いため、RVR症例のみ 48週間で、**cEVR症例**とlate responderは **72週間**の治療期間を提言している。

HIV感染C型慢性肝炎患者さんに対する テラプレビル併用療法の治療成績



ARTなし
ATV/rを含むART

テラプレビル
2,250mg

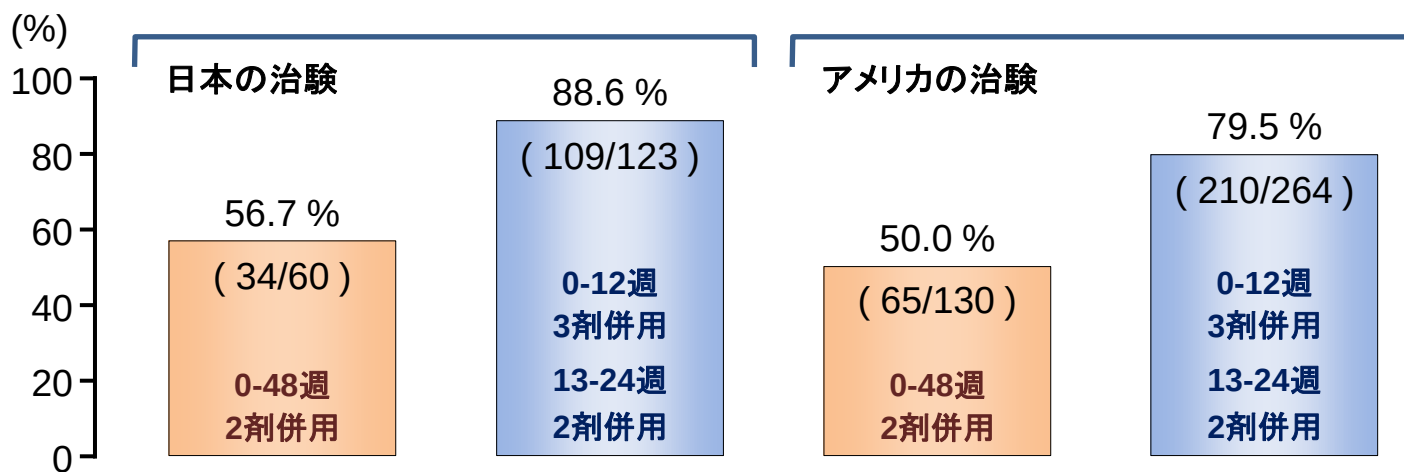
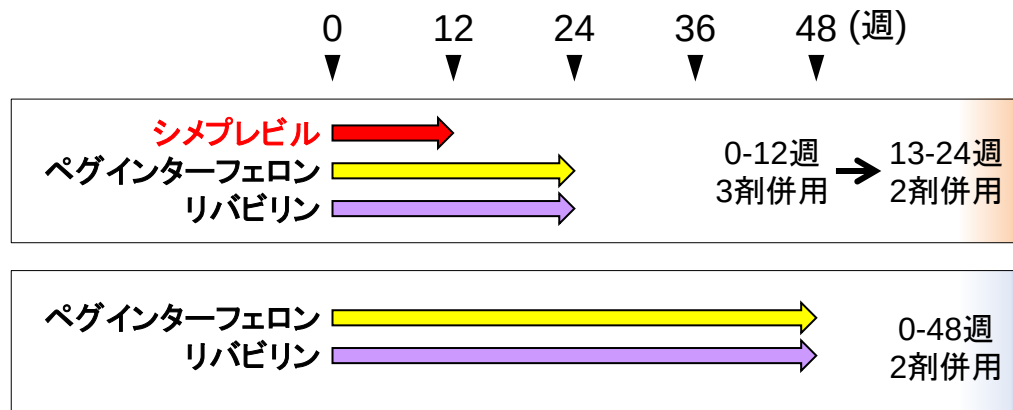
EFVを含むART

テラプレビル
3,375mg

PK Interactions : TVR & ART

ART	Effects on ART		Effects on TVR		Recommendations
	AUC	C _{min}	AUC	C _{min}	
Efavirenz	No change		↓ 26%	↓ 47%	↑ telaprevir dose to 1,125mg q8h
Atazanavir/r	-	↑ 85%	↓ 20%	↓ 15%	Use standard doses
Darunavir/r	↓ 40%	↓ 42%	↓ 35%	↓ 32%	Do Not Co-Administer
FPV/r	↓ 47%	↓ 56%	↓ 32%	↓ 30%	Do Not Co-Administer
Lopinavir/r	↓ 34%	↓ 43%	↓ 54%	↓ 52%	Do Not Co-Administer
Maraviroc	No PK Data, Interaction Possible				Do Not Co-Administer
Raltegravir	↑ 31%	-	No significant changes		Use standard doses

インターフェロン未治療の患者 さんに対するシメプレビル併用 療法の国内外の治験成績

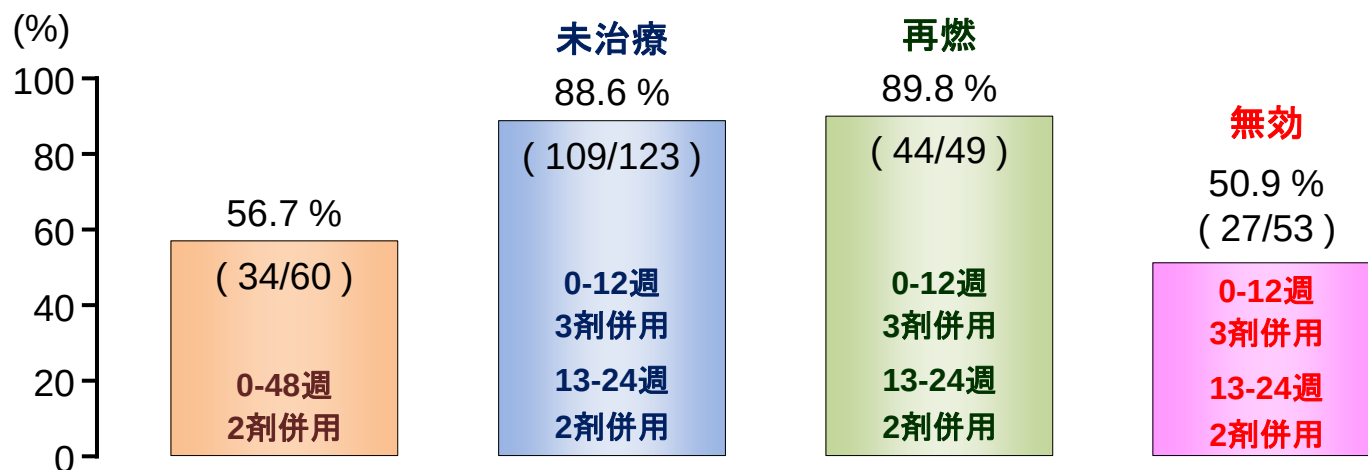
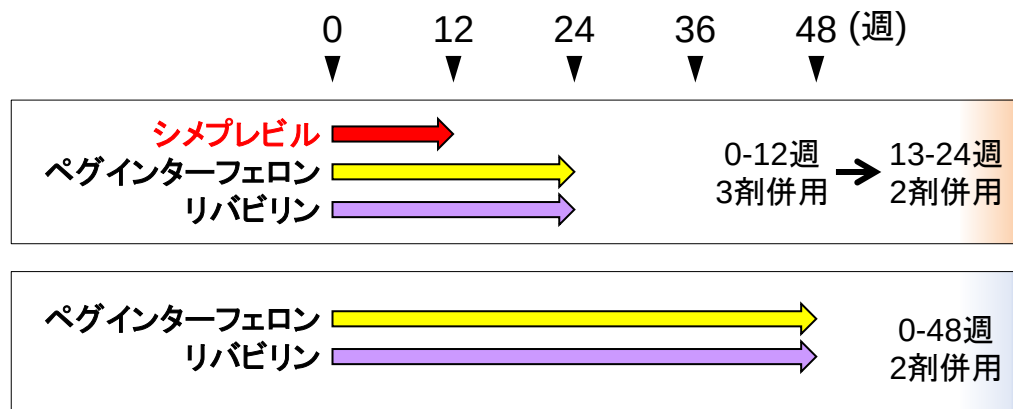


シメプレビル投与量		100mg 1錠、1日1回		150mg 1錠、1日1回
IL-28B 一塩基変異 メジャー	70 %	67 %	72 %	71 %
HCV-RNA中央値[log IU/mL]	6.4	6.3	6.4	6.5
男性の頻度 (%)	40%	32%	57%	56%
年齢 中央値 [years]	55	56	48	48
平均 BMI [kg/m ²]	23	22	27	27
ジェノタイプ 1b型の (%)	98%	98%	43%	44%

インターフェロン治療効果別

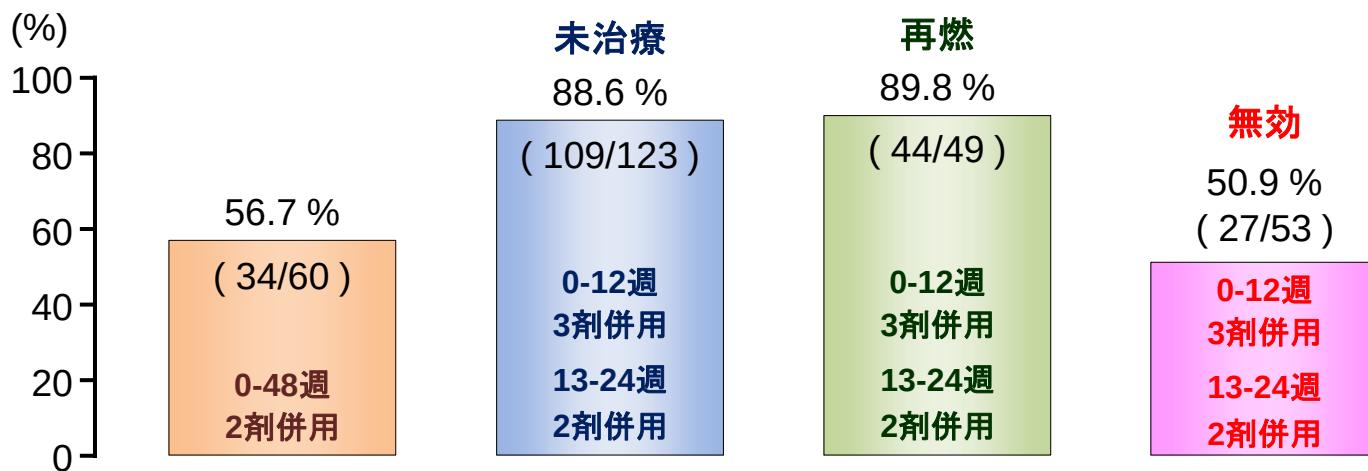
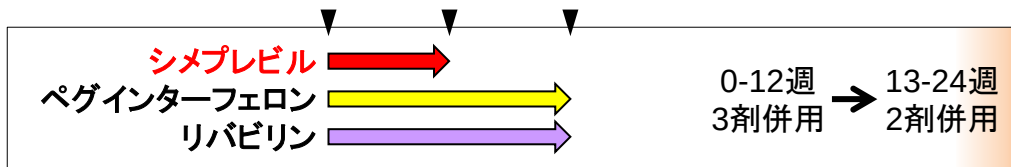
シメプレビル併用療法の

国内の治験成績

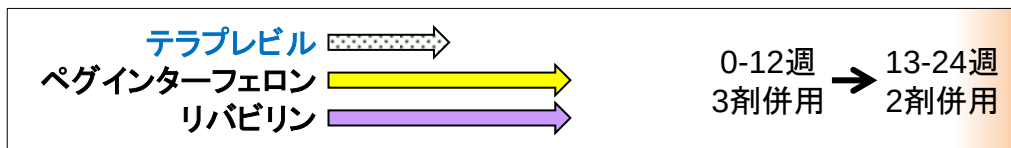
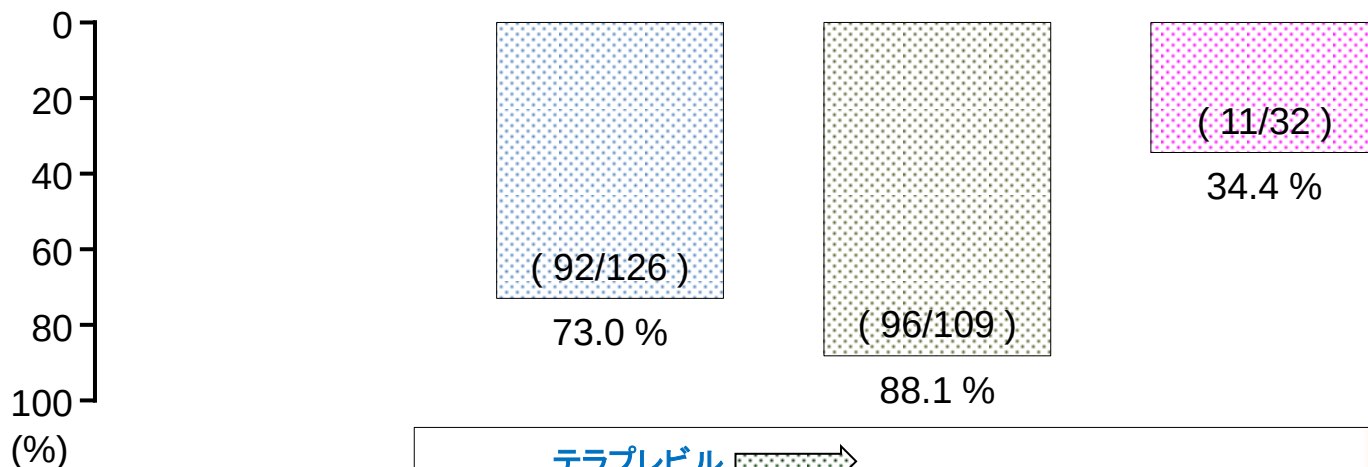


シメプレビル投与量		100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回
IL-28B 一塩基変異 メジャー	70 %	67 %	71 %	15 %
HCV-RNA中央値[log IU/mL]	6.4	6.3	6.5	6.4
男性の頻度 (%)	40%	32%	41%	51%
年齢 中央値 [years]	55	56	61	60
平均 BMI [kg/m ²]	23	22	22	22
ジェノタイプ 1b型の (%)	98%	98%	98%	100%

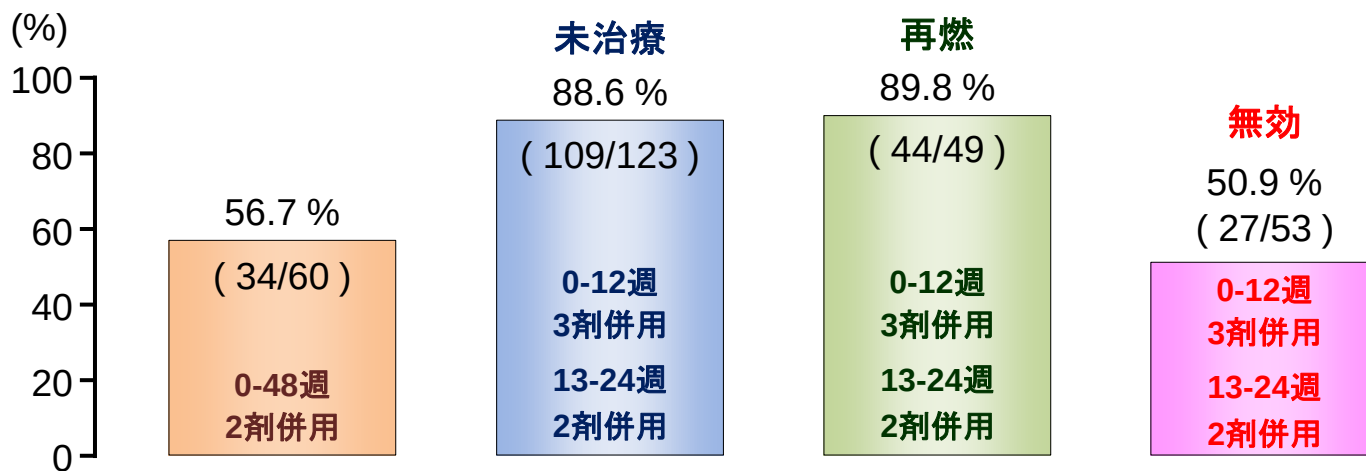
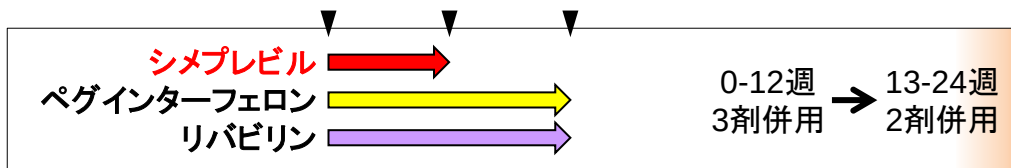
シメプレビル vs. テラプレビル



シメプレビル投与量		100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回
テラプレビル投与量		375mg 6カプセル、1日3回	375mg 6カプセル、1日3回	375mg 6カプセル、1日3回



シメプレビル vs. テラプレビル



シメプレビル投与量		100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回	100mg 1錠、1日1回
テラプレビル投与量		375mg 6カプセル、1日3回	375mg 6カプセル、1日3回	375mg 6カプセル、1日3回

2013年9月27日(金)

シメプレビル認可

ソブリアード®(SOVRIAD®)

ウイルス学的著効 SVR Myriad 無数

いまだウイルス排除できていない

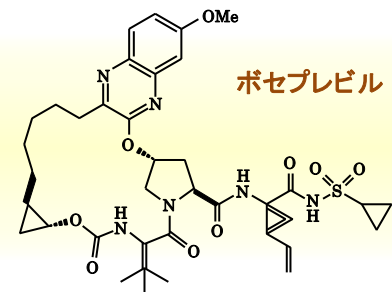
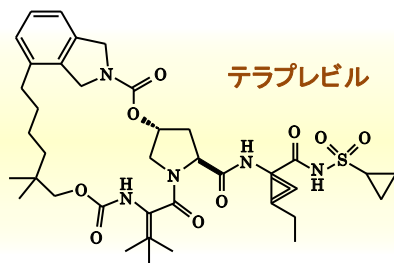
無数(myriad)の患者さんに

ウイルス学的著効(SVR)を

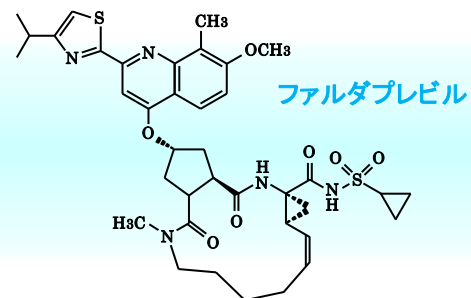
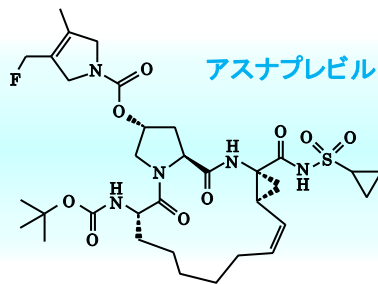
もたらず薬剤・・・という意味のようです

HCVに対するプロテアーゼ阻害剤の構造

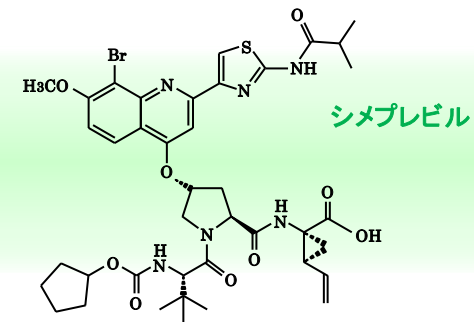
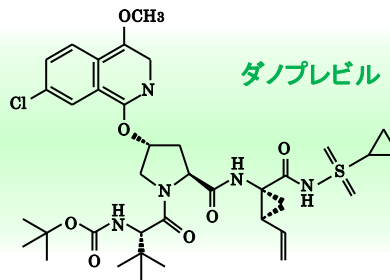
共有結合線状プロテアーゼ阻害剤



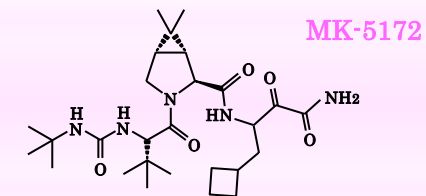
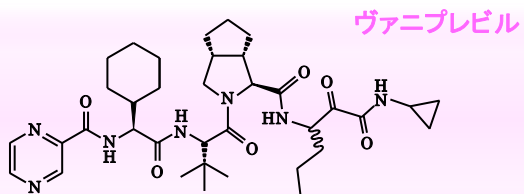
非共有結合性線状プロテアーゼ阻害剤



P₁-P₃ 大環状プロテアーゼ阻害剤

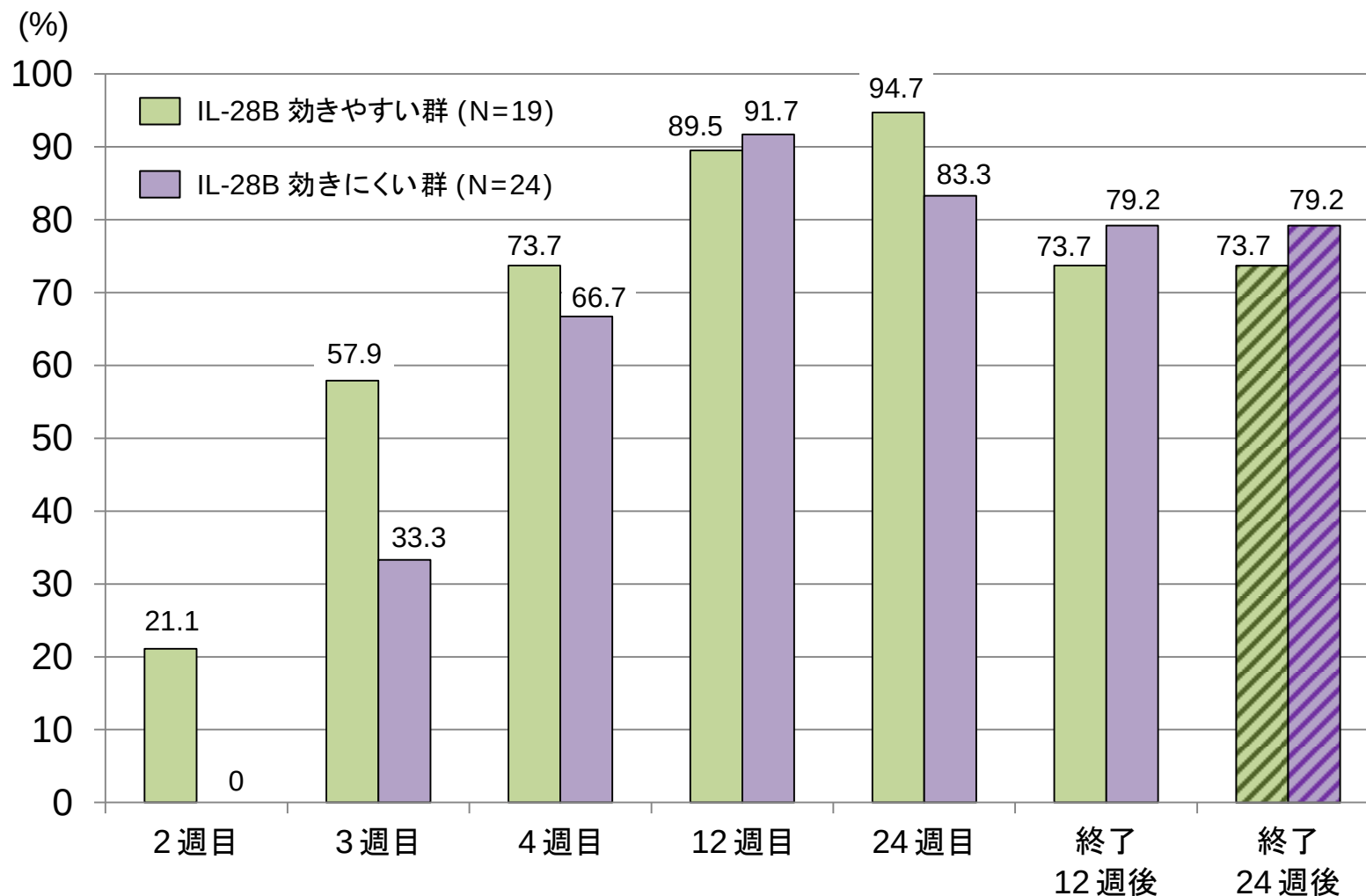


P₂-P₄ 大環状プロテアーゼ阻害剤



アスナプレビル+ダクラタスビル 経口2剤の治療成績 ーIL-28B (rs12979860) ジェノタイプ別の解析ー

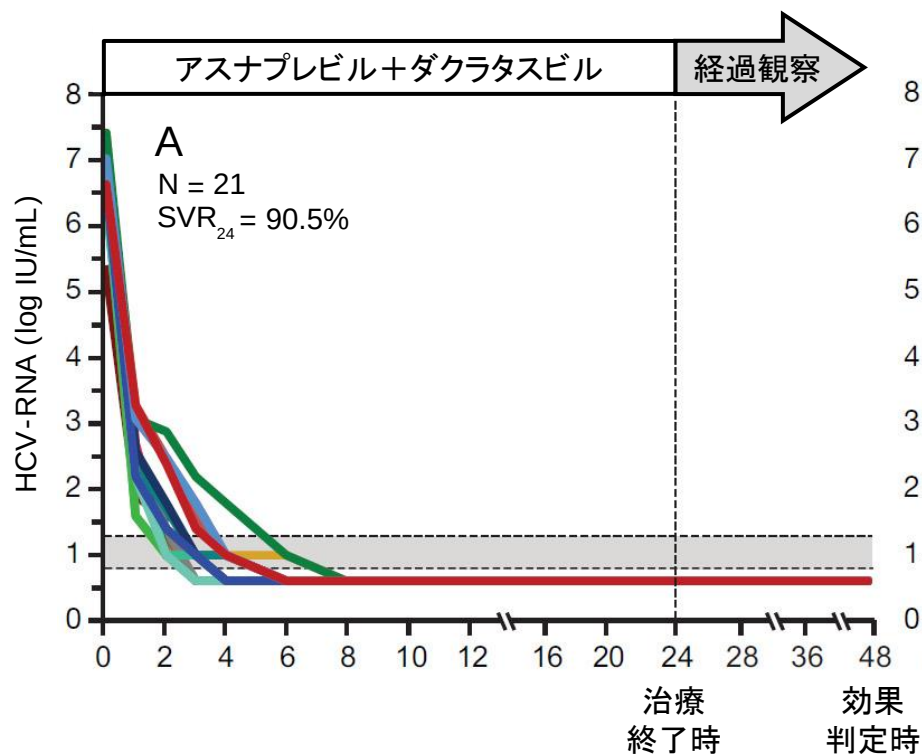
対象：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効・不適格・不耐容



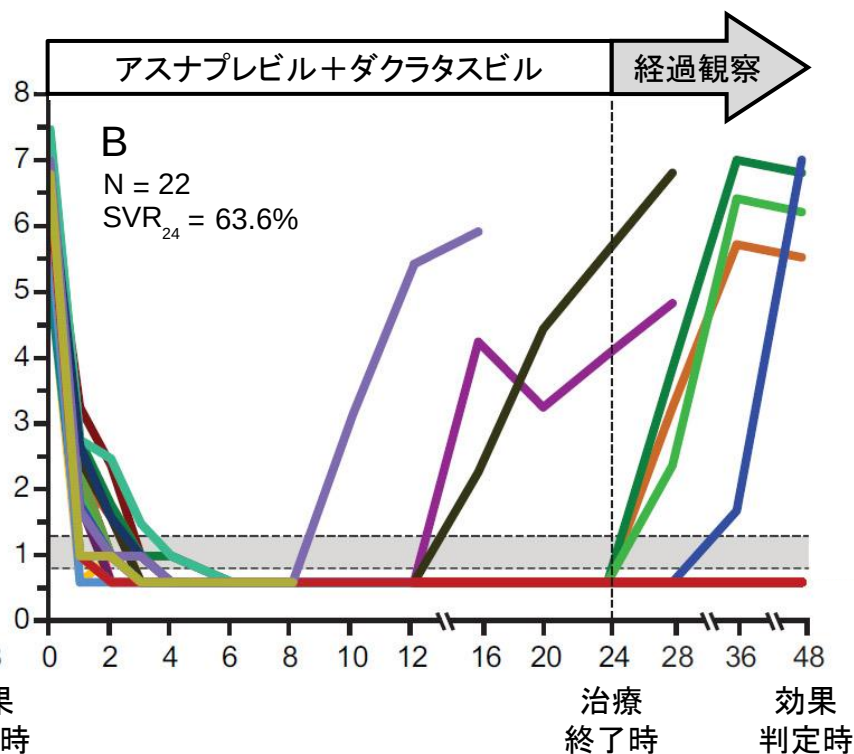
アスナプレビル+ダクラタスビル 経口2剤の治療成績

HCV-RNAの推移

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法
無効



ペグインターフェロン・リバビリン併用療法
不適格・不耐容



Genotype 1型の難治の患者さんの問題が解決しつつある現状で、
残された課題は Genotype 3型の患者さんをいかに治すかである

ClinicalThought™



Genotype 3 HCV: The Next Hurdle in Hepatitis C Therapy

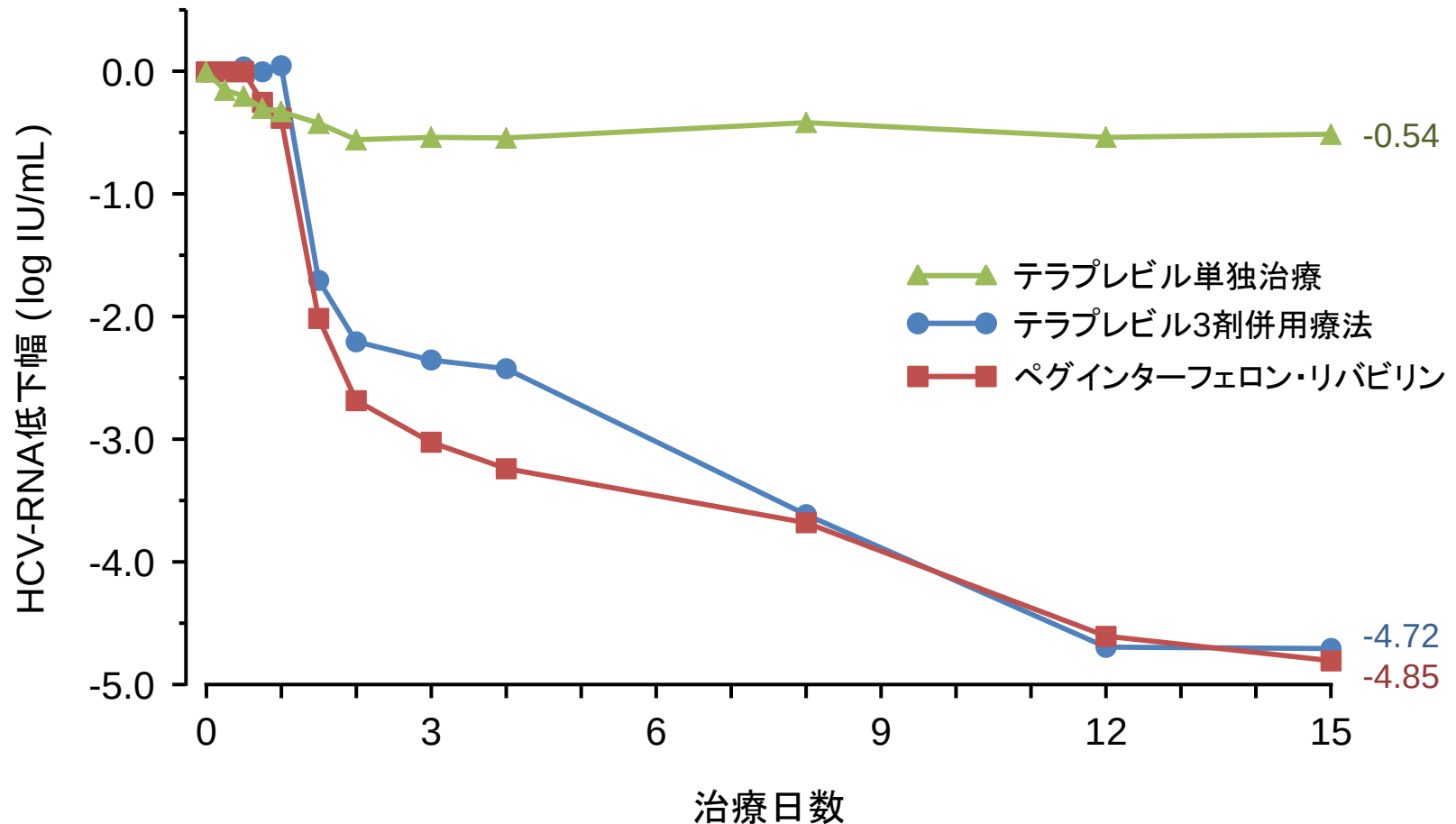
Graham R. Foster, FRCP, PhD - 6/14/2013 [More from this author](#)

The emerging wave of new direct-acting antivirals almost seems an embarrassment of riches as we learn of improving efficacies, reduced adverse event profiles, and simpler treatment regimens seemingly by the day. Much as was seen in HIV during the mid- to late-1990s, the excitement grows with treatment efficacies reaching 90% or better at hand. Indeed, clinical studies have crossed that threshold for patients infected with genotype 2 HCV treated with daclatasvir plus peginterferon and ribavirin or sofosbuvir plus ribavirin alone. Our patients infected with genotypes 1, 4, 5, and 6 also have a very real expectation of reaching that goal very soon.

Stumbling Over a Divergent Step

However, genotype 3 remains stubbornly different, challenging the high expectations for a pangenotypic HCV cure. A substantial departure from the other HCV genotypes, genotype 3 presents a unique diagnostic and treatment challenge with treatment success rates substantially lower than those of other HCV genotypes. The FUSION trial of sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 16 weeks in treatment-experienced patients reported that 94% of HCV genotype 2–infected patients treated for 16 weeks achieved SVR12 vs only 62% of those infected with genotype 3. Similarly, treatment-naïve patients in the FISSION trial of sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks experienced SVR12 rates of 97% if they were infected with HCV genotype 2, but only 56% if infected with HCV genotype 3. Currently, EASL treatment guidelines report SVR rates of 69% for genotype 3-infected, treatment naïve patients treated for 24 weeks with peginterferon plus ribavirin (Management Guidelines).^[EASL 2011]

ジェノタイプ 3型患者さんに対するペグインターフェロン+リバビリン ±テラプレビル併用療法、テラプレビル単独治療の抗ウイルス効果



ジェノタイプ 3型患者さんに対するペグインターフェロン＋リバビリン ＋テラプレビル併用療法の抗ウイルス効果

