

C型慢性肝炎の最新の話題

2013年8月2日

広島大学
茶山一彰



世界・日本の肝臓死亡は将来著増する

Massachusetts年齢別C型肝炎ウイルス感染者分布

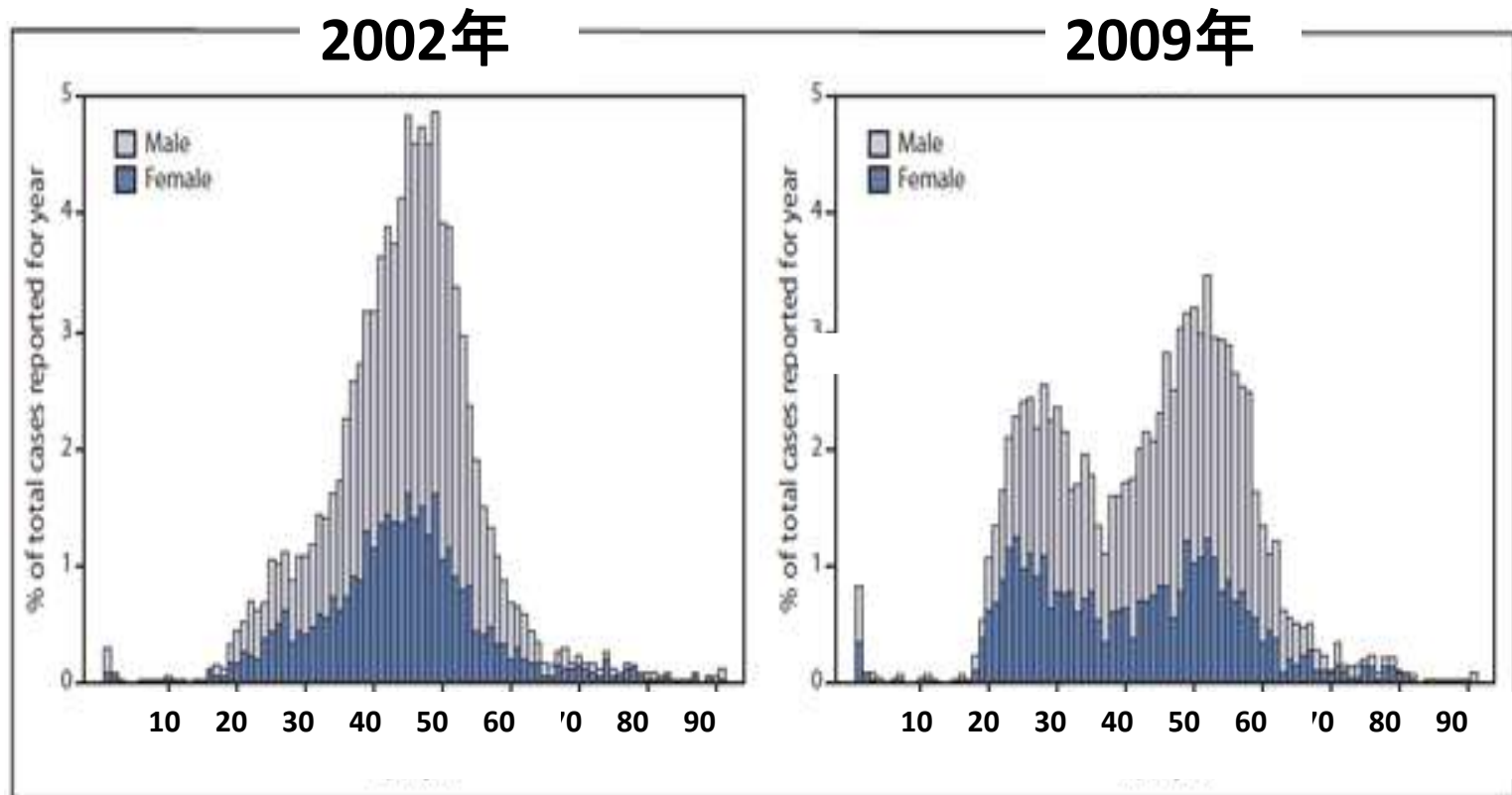
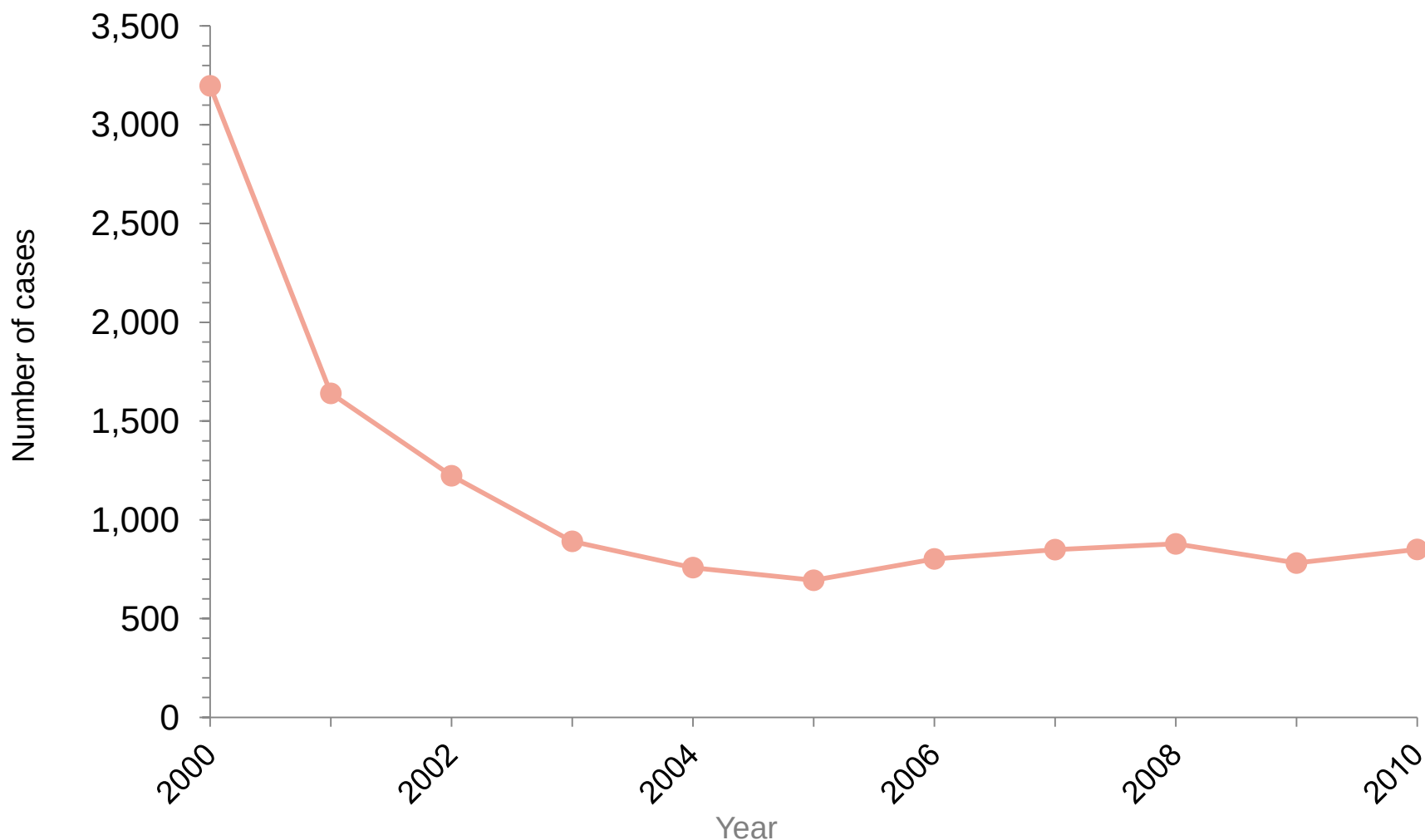
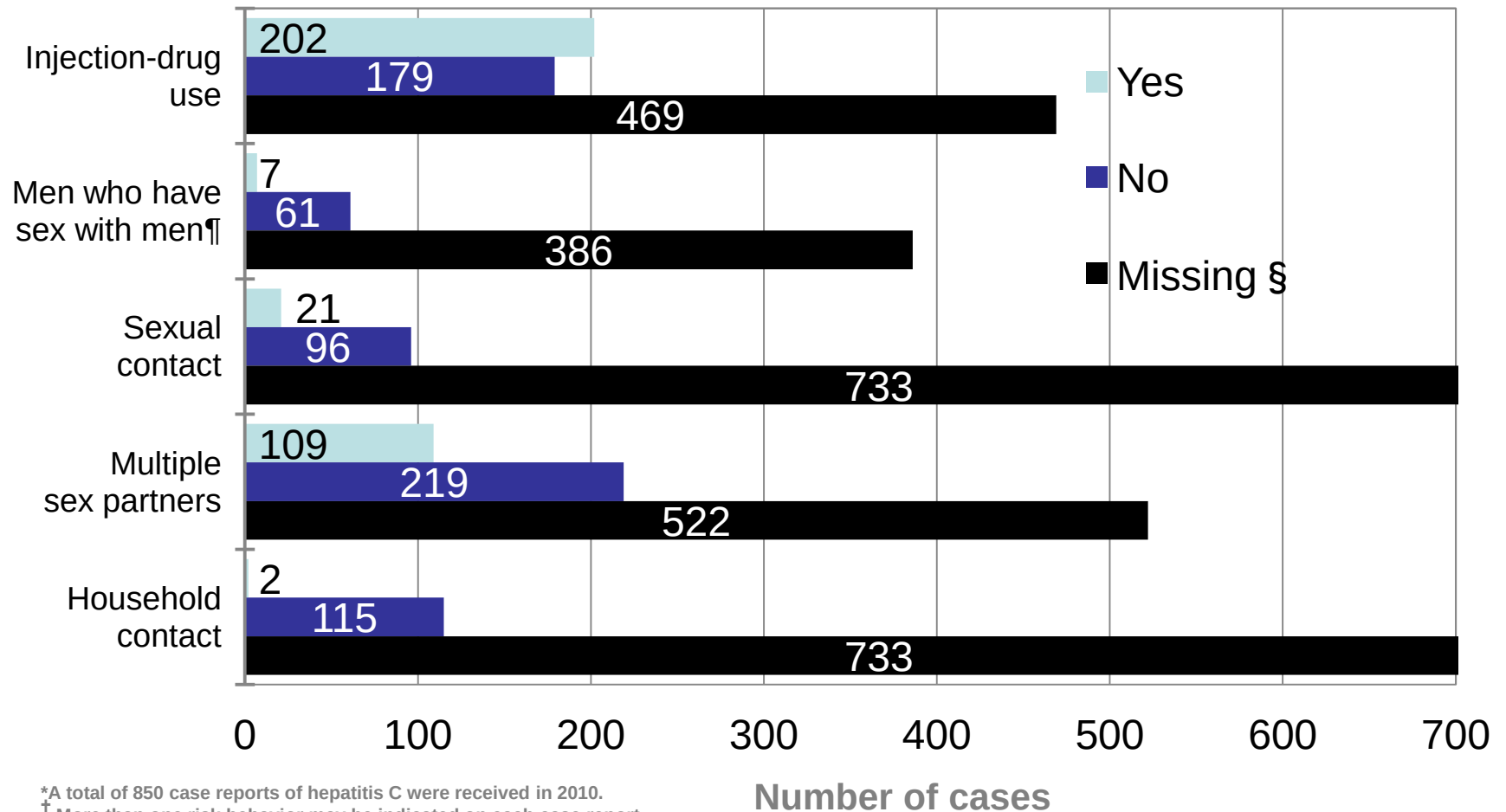


Figure 4.1. Reported number of acute hepatitis C cases — United States, 2000–2010



Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

Figure 4.6b. Acute hepatitis C reports,
by risk behavior† — United States, 2010



*A total of 850 case reports of hepatitis C were received in 2010.

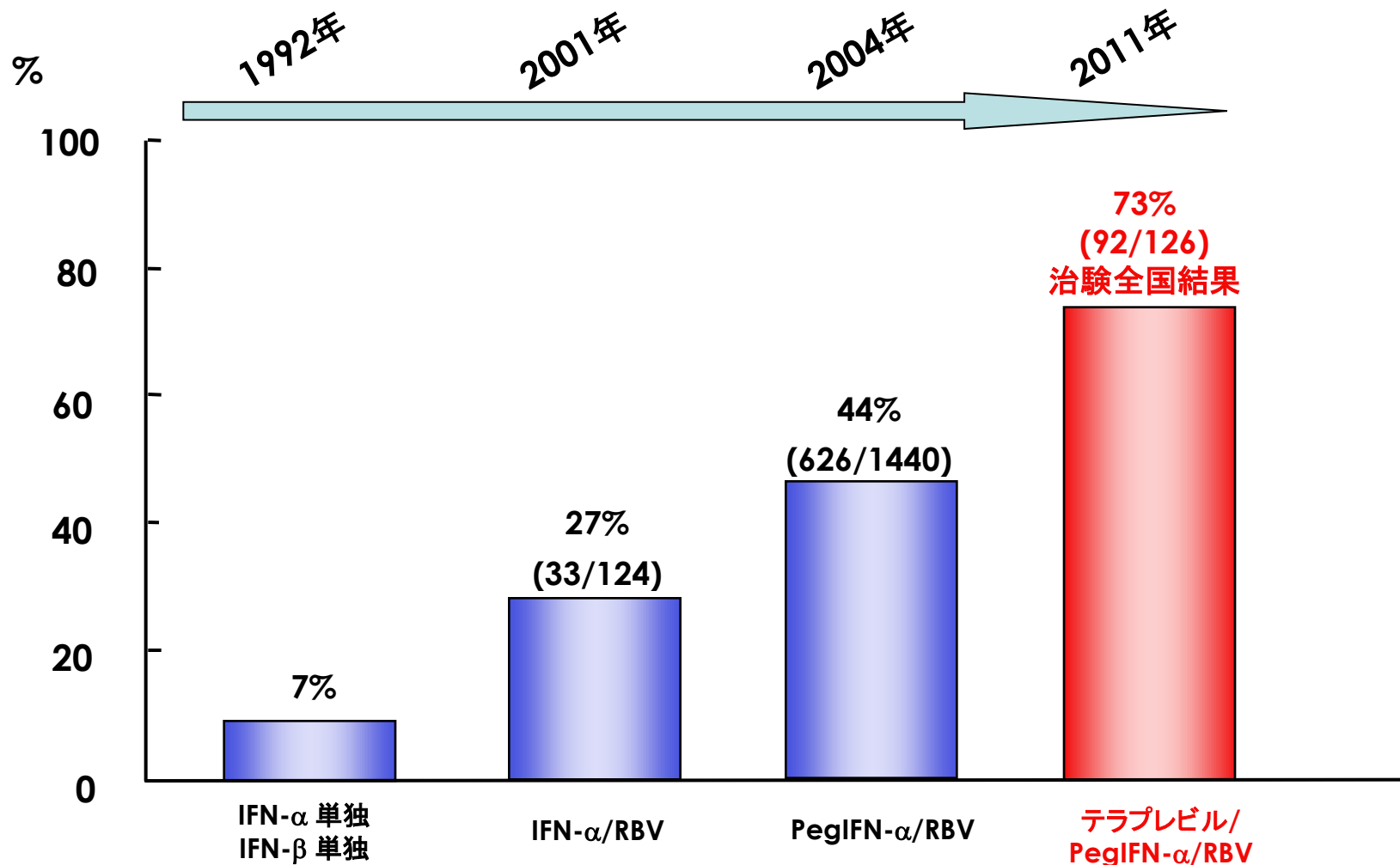
† More than one risk behavior may be indicated on each case report.

§ Risk data not reported.

¶ A total of 454 hepatitis C cases were reported among males in 2010.

Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

C型慢性肝炎(1b型高ウイルス)に対する IFNの治療成績の変遷



臨床試験進行中のDAAs

DAAs: Direct-Acting Anti Viral Agents

プロテアーゼ阻害剤

第一世代

テラプレビル

SCH50304 (ボセプレビル)

第二世代

MK-7009

TMC435

BI 201335

BMS-650032

(Asunaprevir)

ACH-806

PHX 1766

NS5A阻害剤

BMS-790052
(Daclatasvir)

AZD7295

PPI-461

ポリメラーゼ阻害剤

R7128

PF-868554

IDX184

IDX375

ABT-333

A-837093

PSI-7977

GS 9190

PSI-938

ABT-072

INX08189

ANA598

VX-222

BI 207127

広島大学関連における 3剤併用療法の治療成績 (市販後)

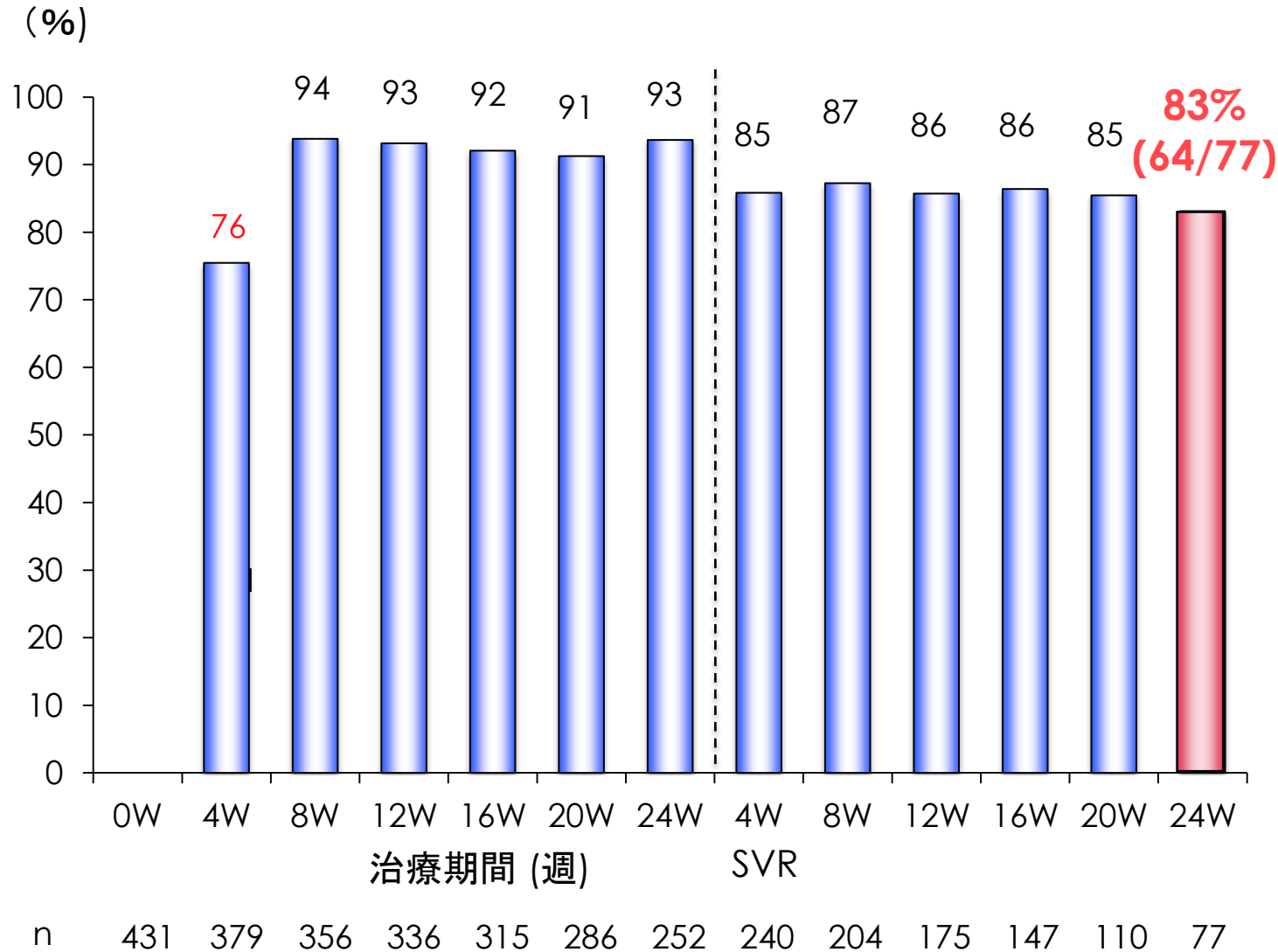
広島肝臓Study Groupにおける Telaprevir/PegIFN/RBV併用療法

457例

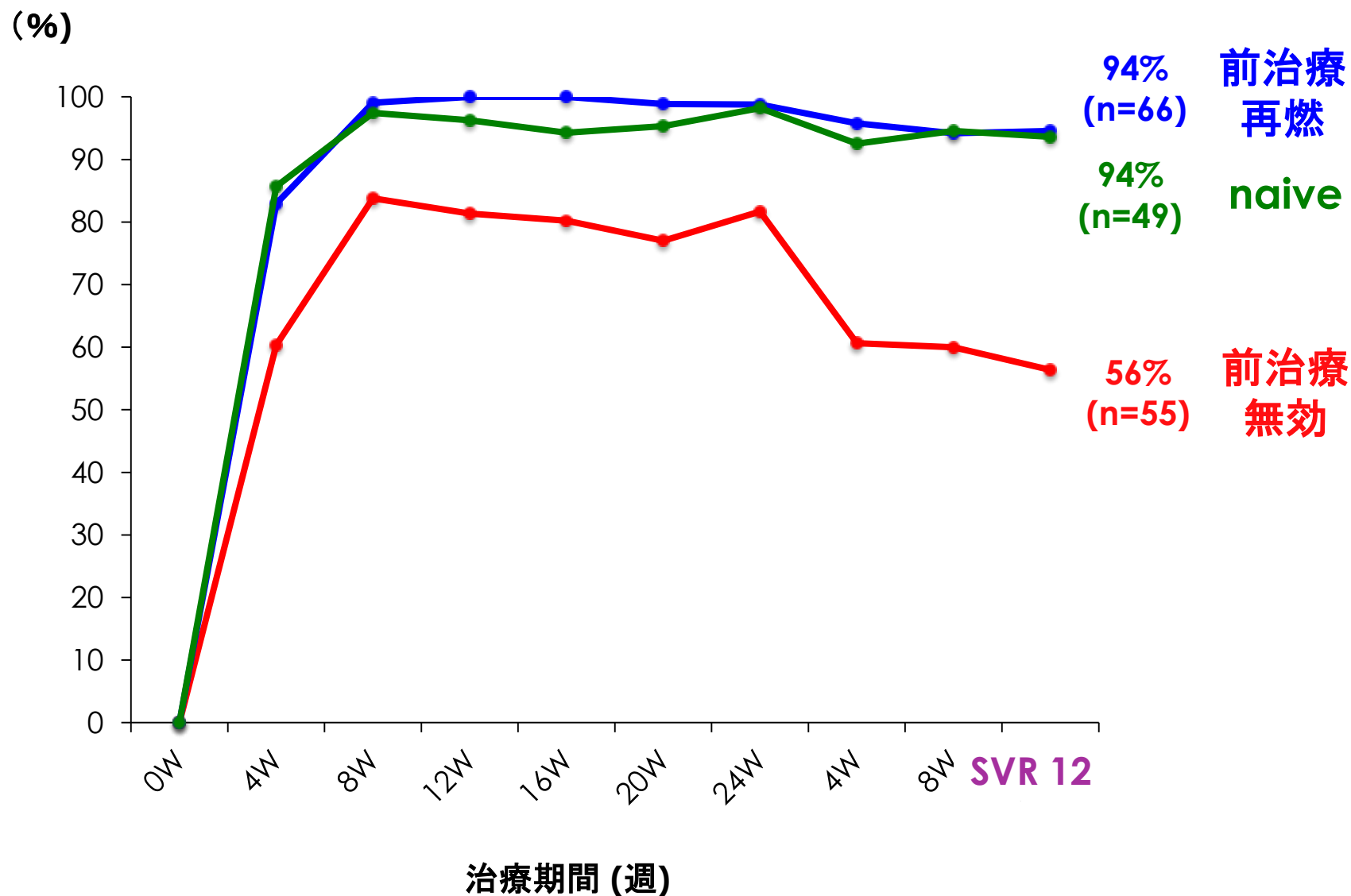
男性 / 女性	238例 / 215例
年齢	中央値62歳 (20-80歳)(66歳以上 142例 32%)
前治療効果	初回107例 / 再燃118例 / 無効98例 / 不明134例
IL-28B (rs8099917)	TT 244例 / TG・GG 150例 / ND 63例
ITPA (rs1127354)	CC 293例 / CA・AA 89例 / 75例
Core70	Wild 122例 / Mutant 185例 / mix 4例 / 未146例
開始時Telaprevir量	2,250 mg 236例 (55%) / 1,500 mg 196例 (45%)

全症例のHCV RNA累積陰性化率

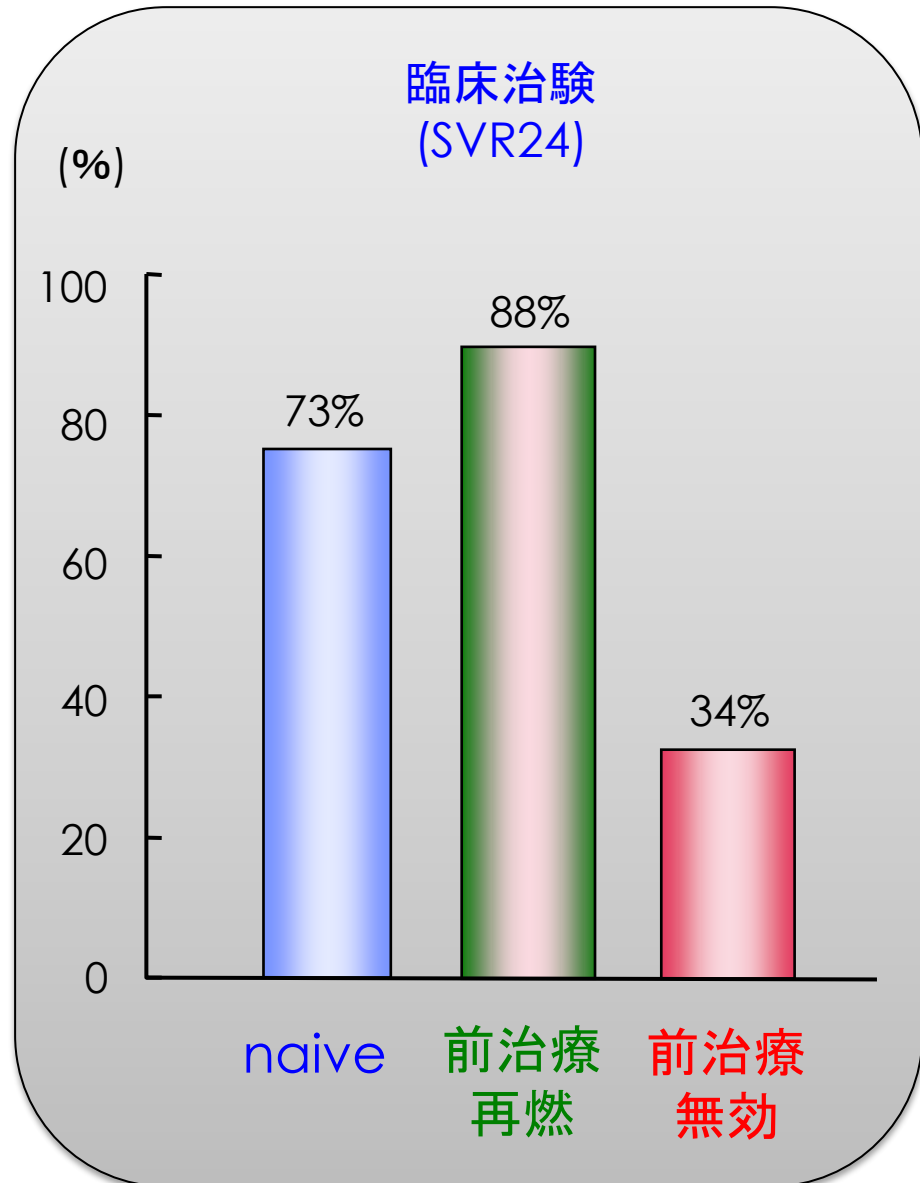
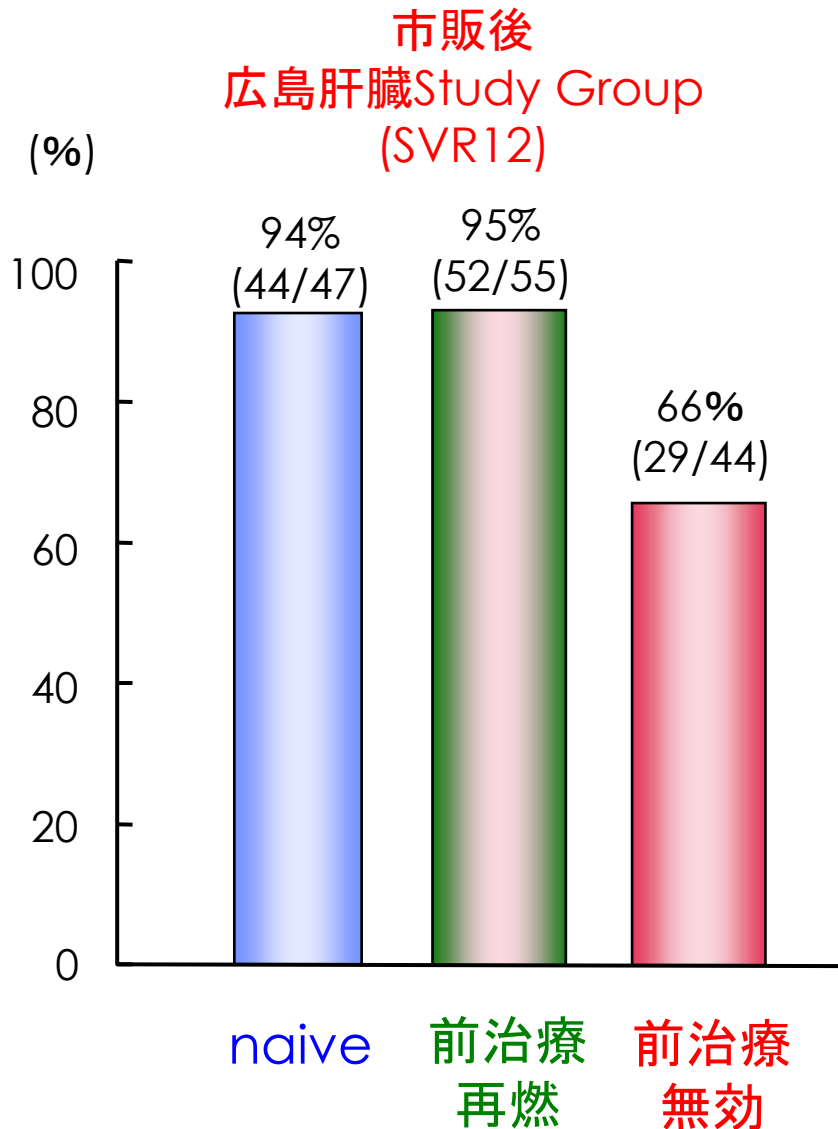
ITT



前治療効果別のHCV RNA累積陰性化率



前治療効果別のSVR率

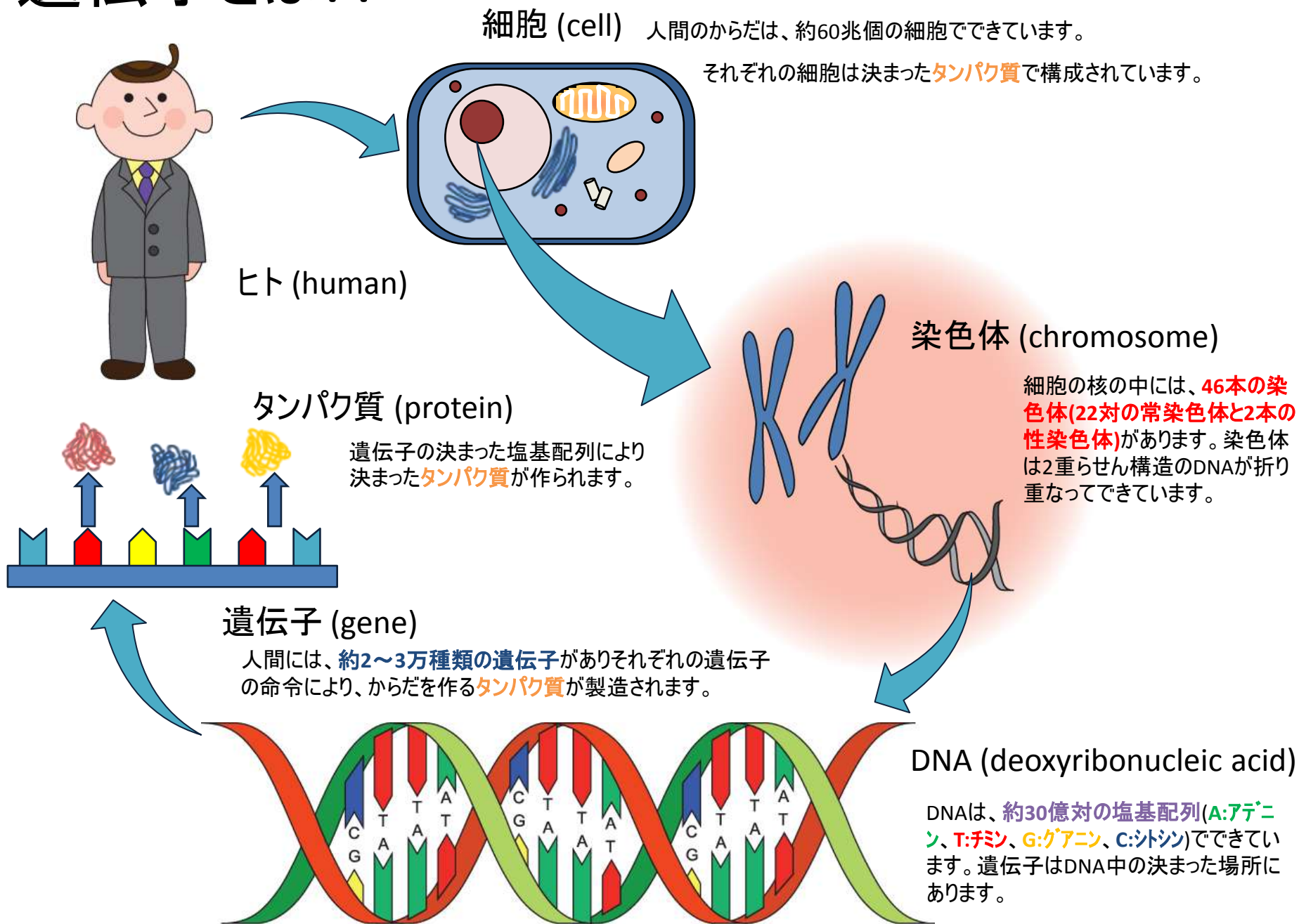


もっと詳細に治療効果を予測できないか？

インターフェロンの治療効果に
寄与する宿主の因子

IL-28Bの多型(SNP)

遺伝子とは??

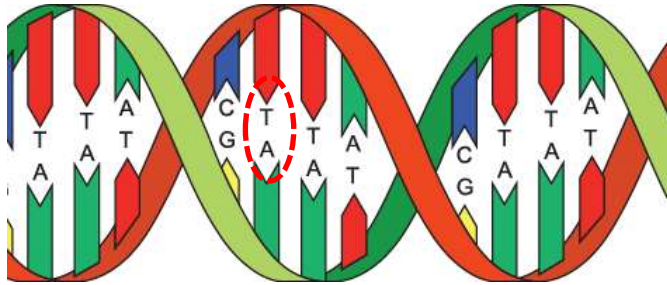


SNPとは??

Single Nucleotide Polymorphism の略。
個人間における塩基配列の違いを意味する。



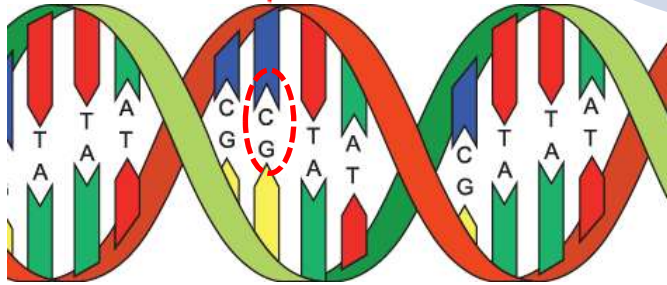
Aさん



SNP



Bさん

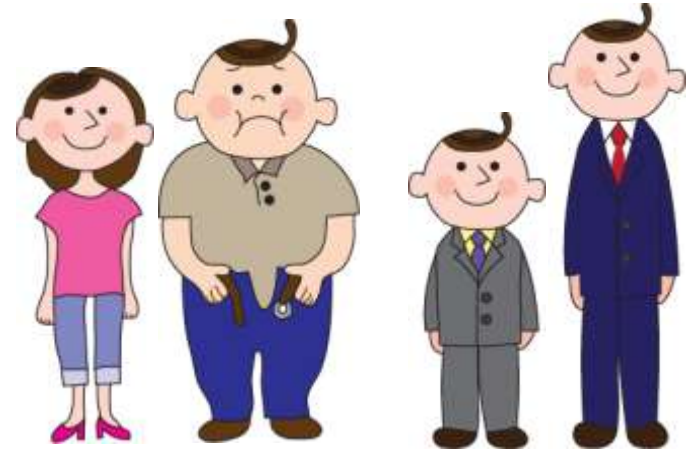


塩基が変わると、塩基配列に基づいて
体内で生成される**タンパク質に影響を
与える可能性**がある。

- 構造の変化
- **タンパク質生成量**の変化

疾患の発症や
薬に対する副
作用に影響

体型や外見の違い



体重

身長

体質による違い



薬が効きやすい



アレルギー

風邪を引きやすい

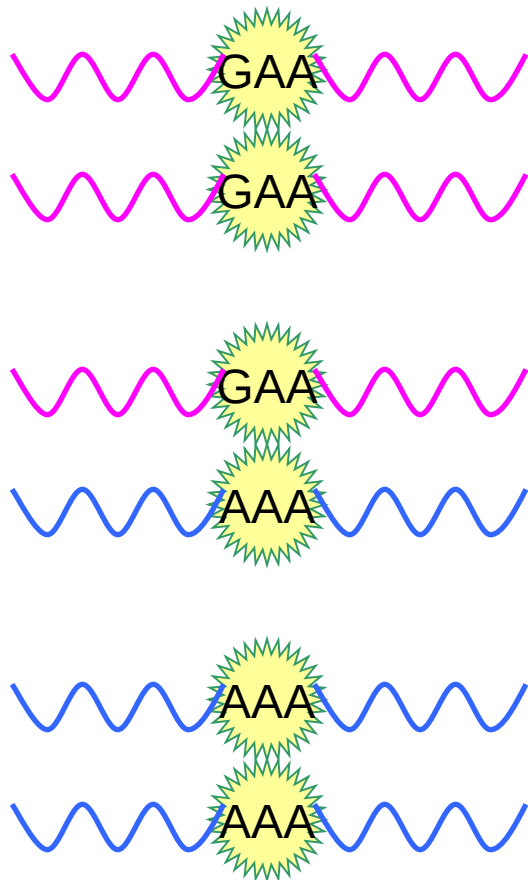
SNP関連解析

SNPと体質との関連を解析する

amino acid 504 of ALDH2

GAA(Glu) strong enzyme activity

AAA(Lys) weak enzyme activity



例えば、、、

	GG	GA	AA	合計
全くだめ	100	50	10	160
飲める	12	50	98	160
合計	112	100	108	320

カイ自乗値
140.84656
p値
2.6×10^{-31}

Genome wide association study (GWAS)

Association of SNPs and effect of Peg-IFN plus RBV therapy for chronic hepatitis C

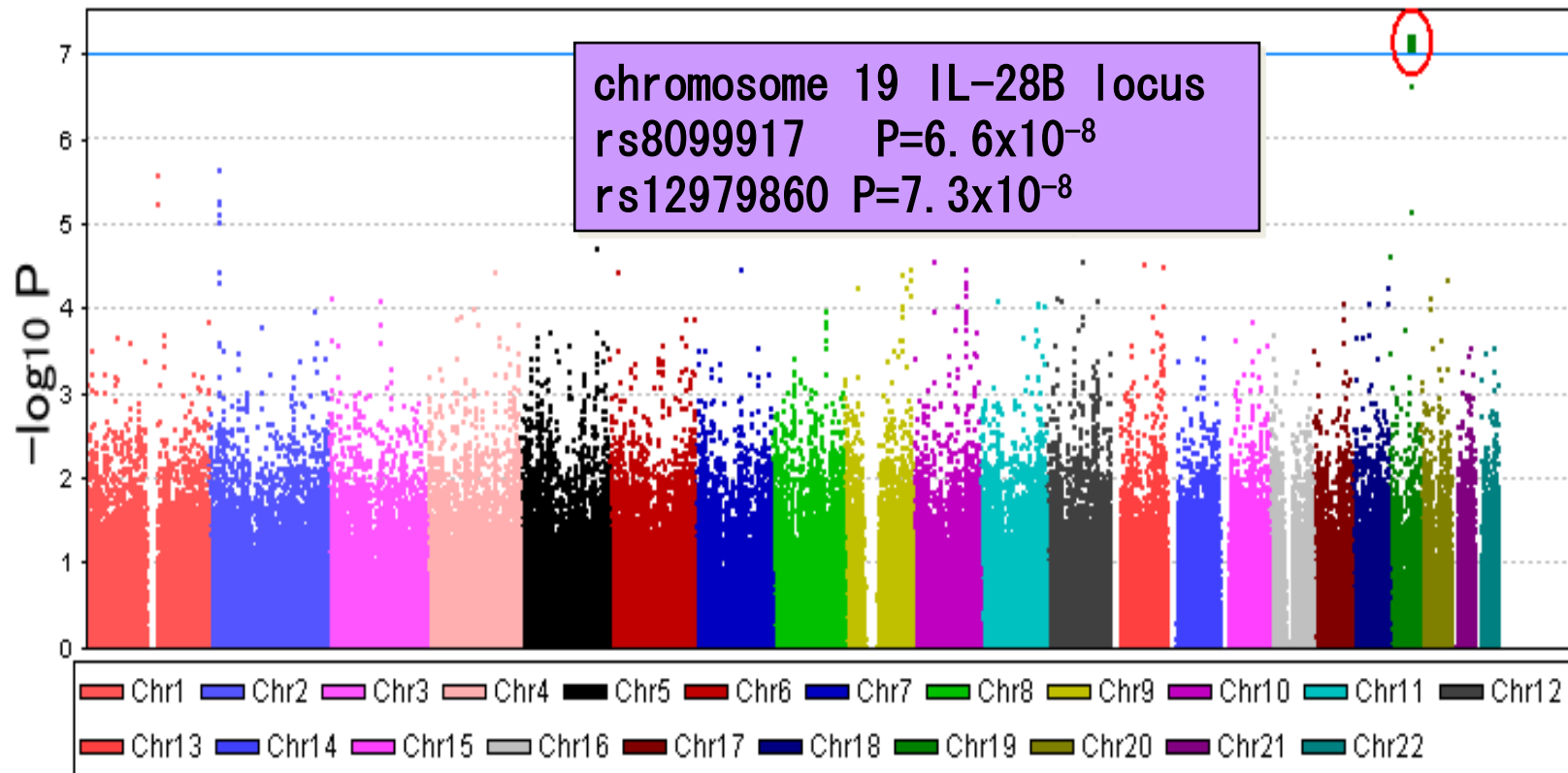
1st stage

510,000 autosomal SNPs

Case: SVR 304

Control: NR 279

by Illumina HumanHap610-Quad Genotyping Chip



IL-28Bとはどんなものか？

IFNのタイプ

Type 1 IFN: IFN alpha, IFN beta

Type 2 IFN: IFN gamma

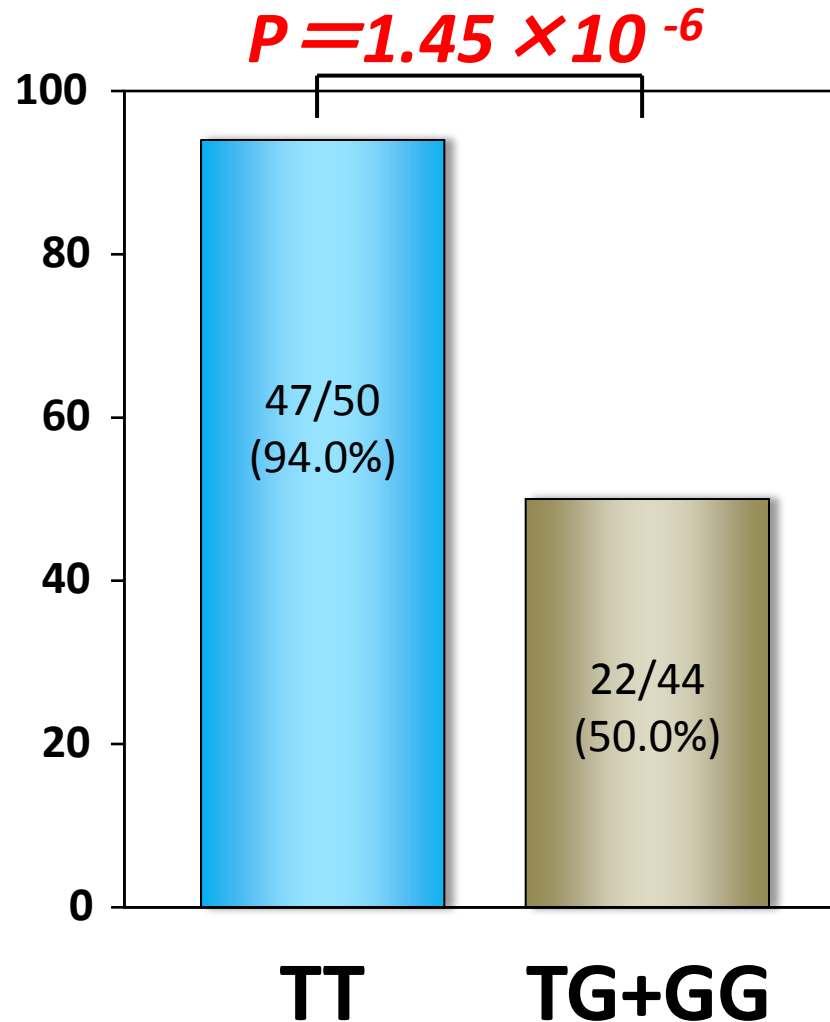
Type 3 IFN: IFN lambda

(IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3)からなる。これらは発見当初インターロイキンIL-28A、IL-28B、IL-29と命名されていた。

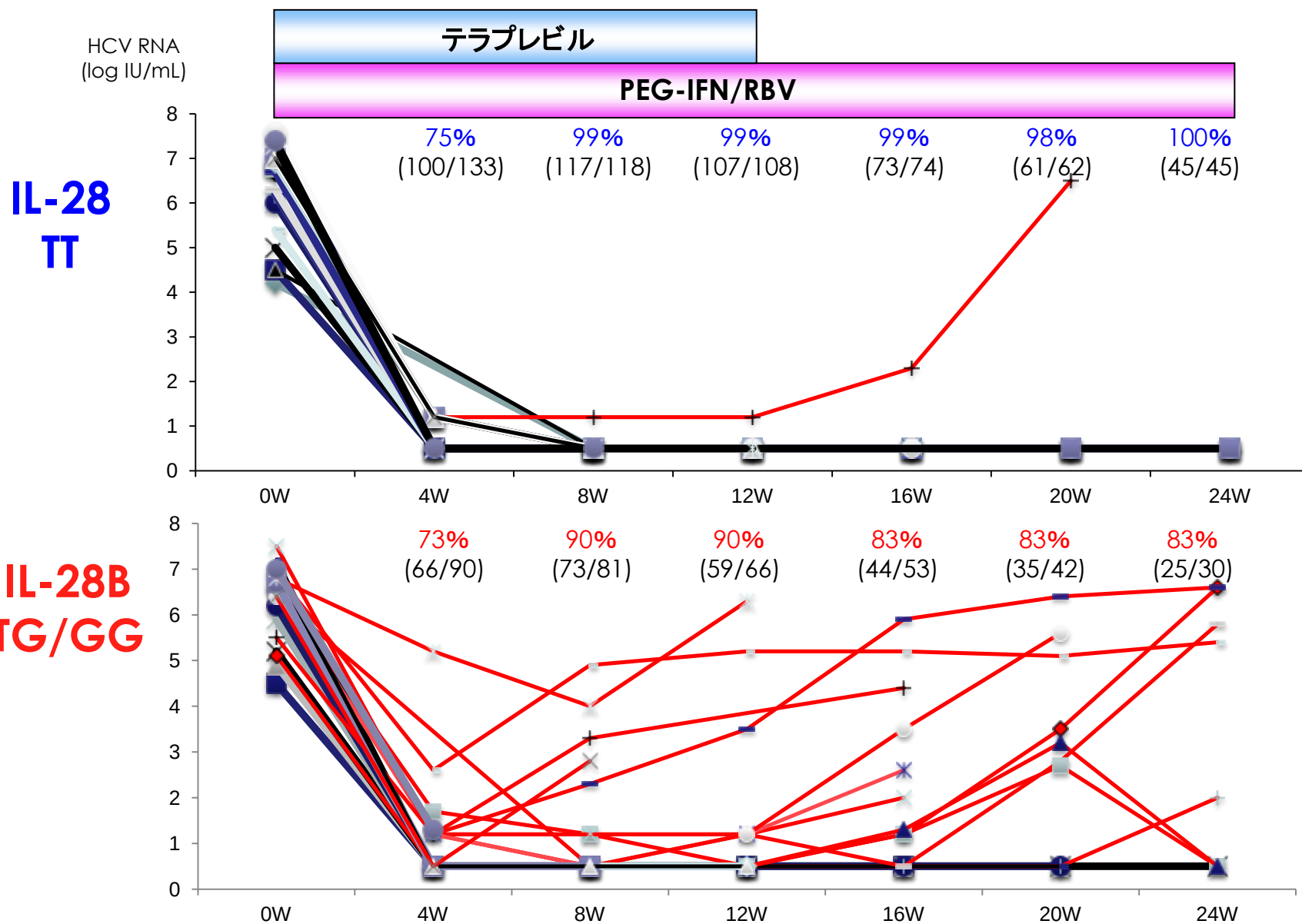
IL-28Bの多型の意義

IFNの治療効果と関連（日本ではmajor typeがよく効く
rs8099917 TTがよく効く、TG, GGは効きにくい
自然治癒とも関連（IFNが効きやすいタイプは治癒し易
ウイルス量はmajor typeの方が多い

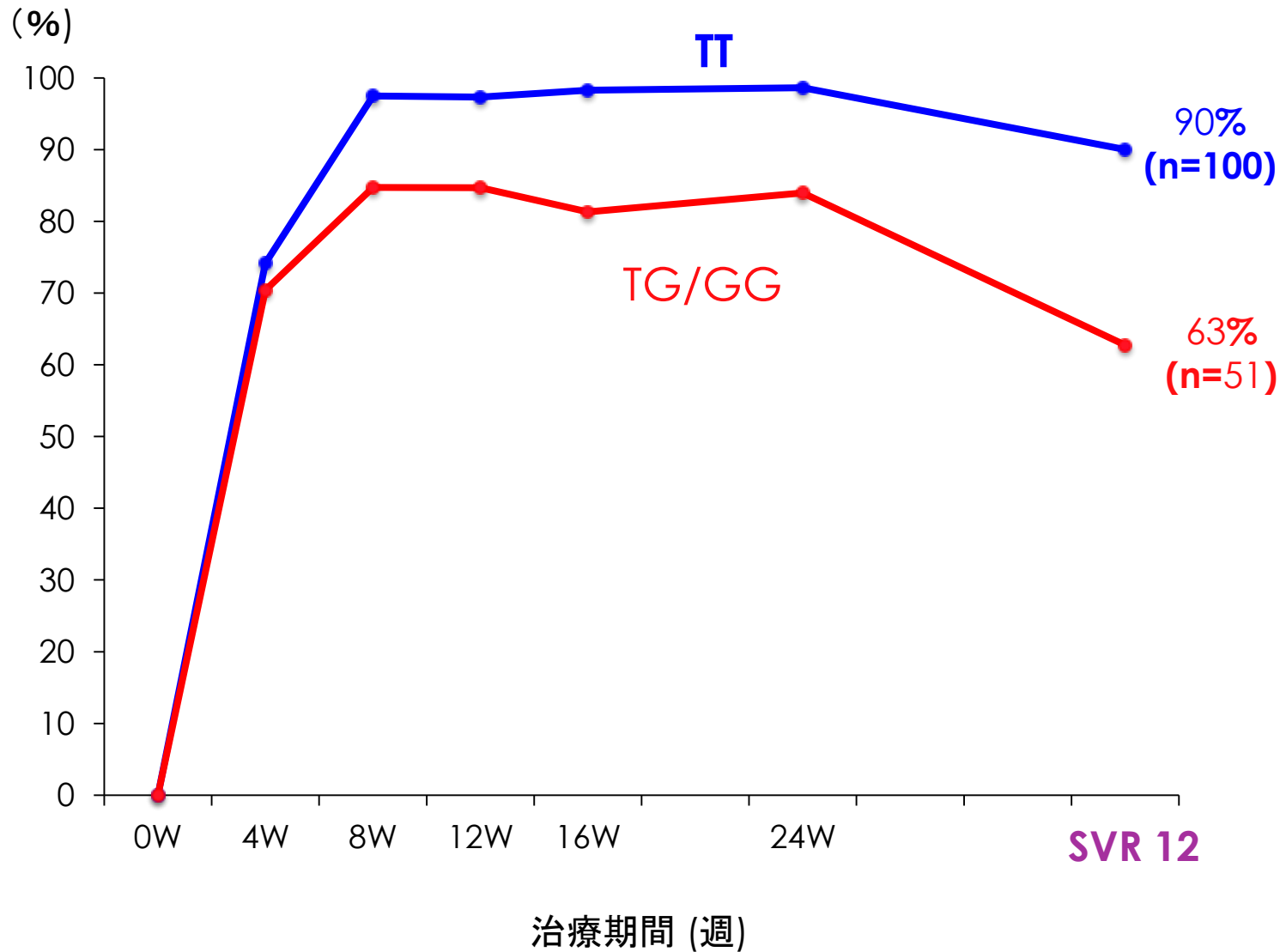
Peg-IFN+Ribavirin + Telaprevir
3者併用療法施行例における
IL-28B (rs 8099917) からみた治癒率 (N = 94)



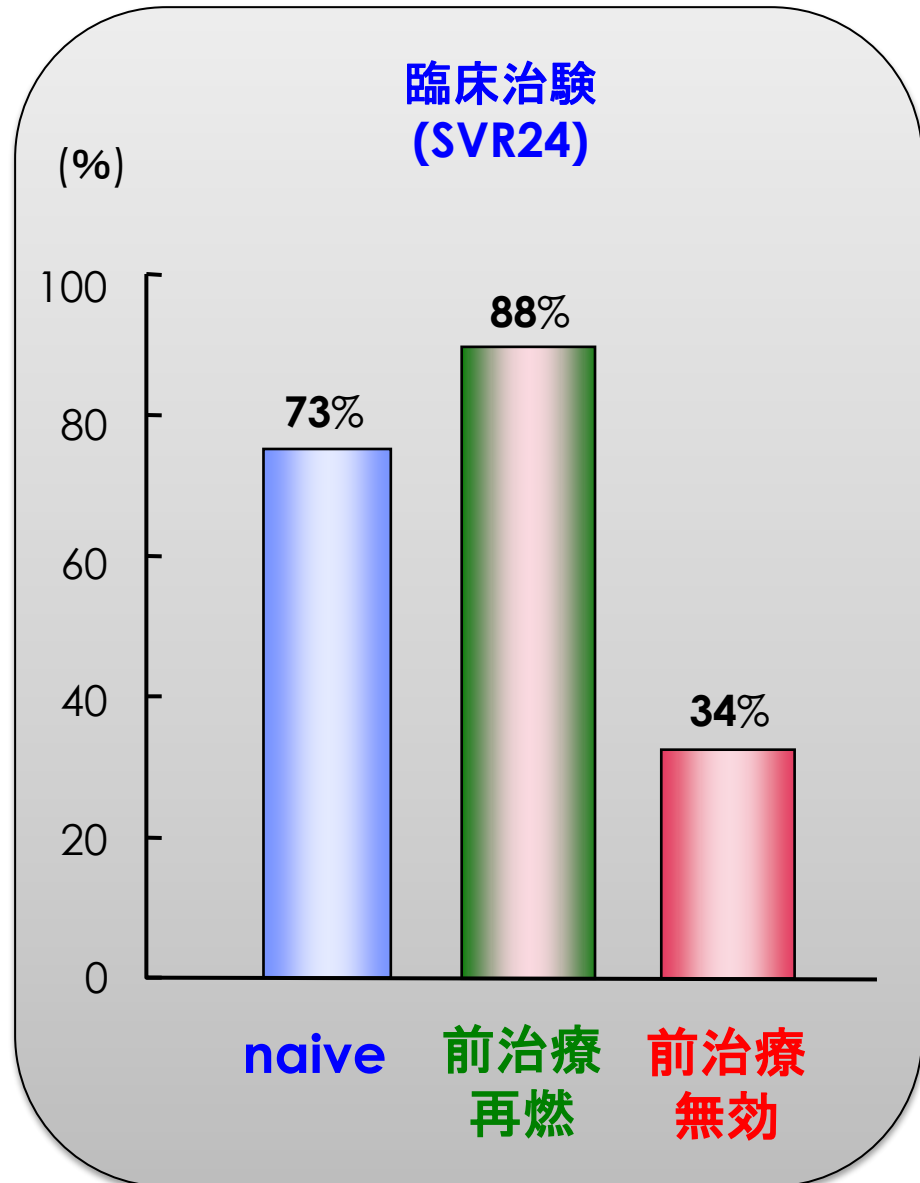
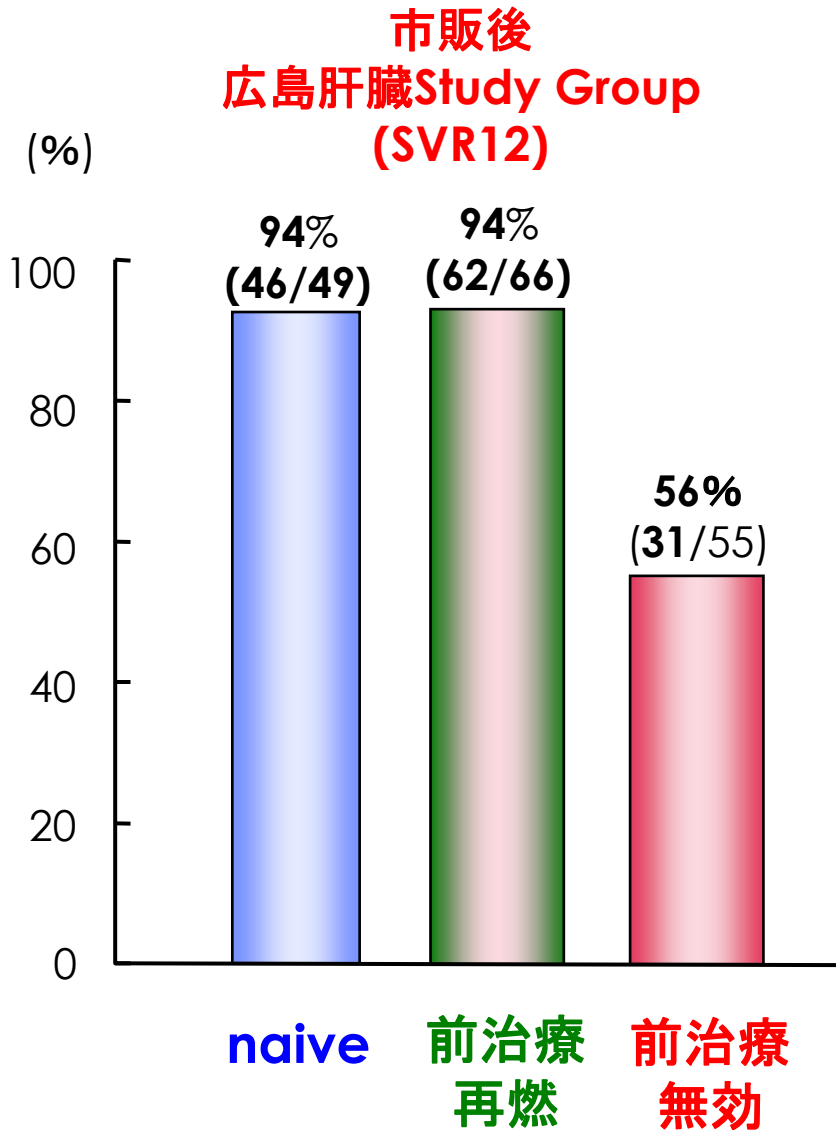
$P = 0.755$ $P = 0.0026$ $P = 0.0031$ $P = 0.0012$ $P = 0.0047$ $P = 0.0046$



IL-28B genotype別のHCV RNA累積陰性化率



前治療効果別のSVR率



高齢(66歳以上)における有効性および安全性

症例の年齢分布

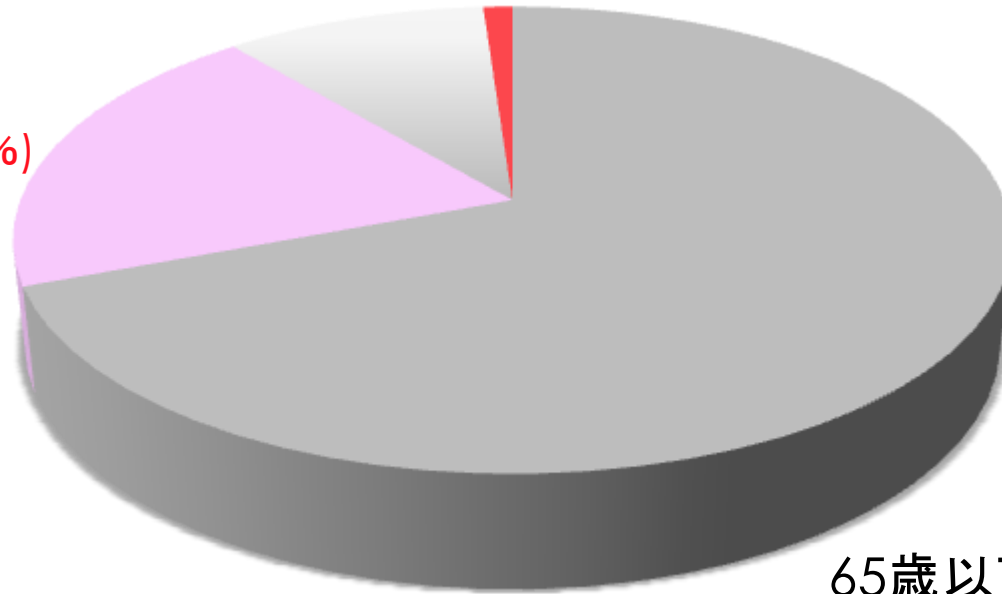
高齢者 (66歳以上)
142例 (32%)

n=447

71-75歳
46例 (10%)

76歳以上
7例 (1.6%)

66-70歳
89例 (20%)



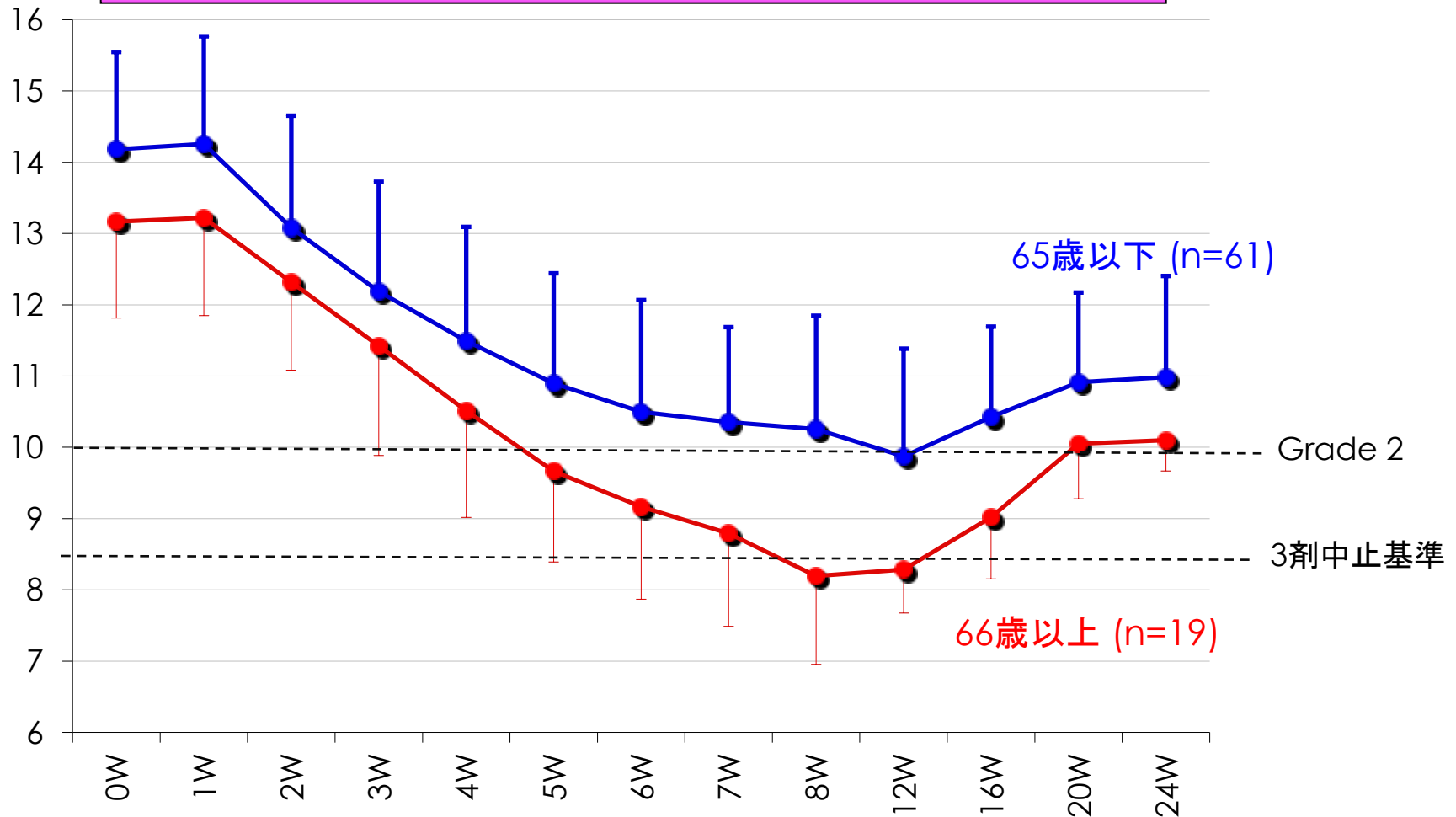
65歳以下
305例 (68%)

年齢別のヘモグロビン量

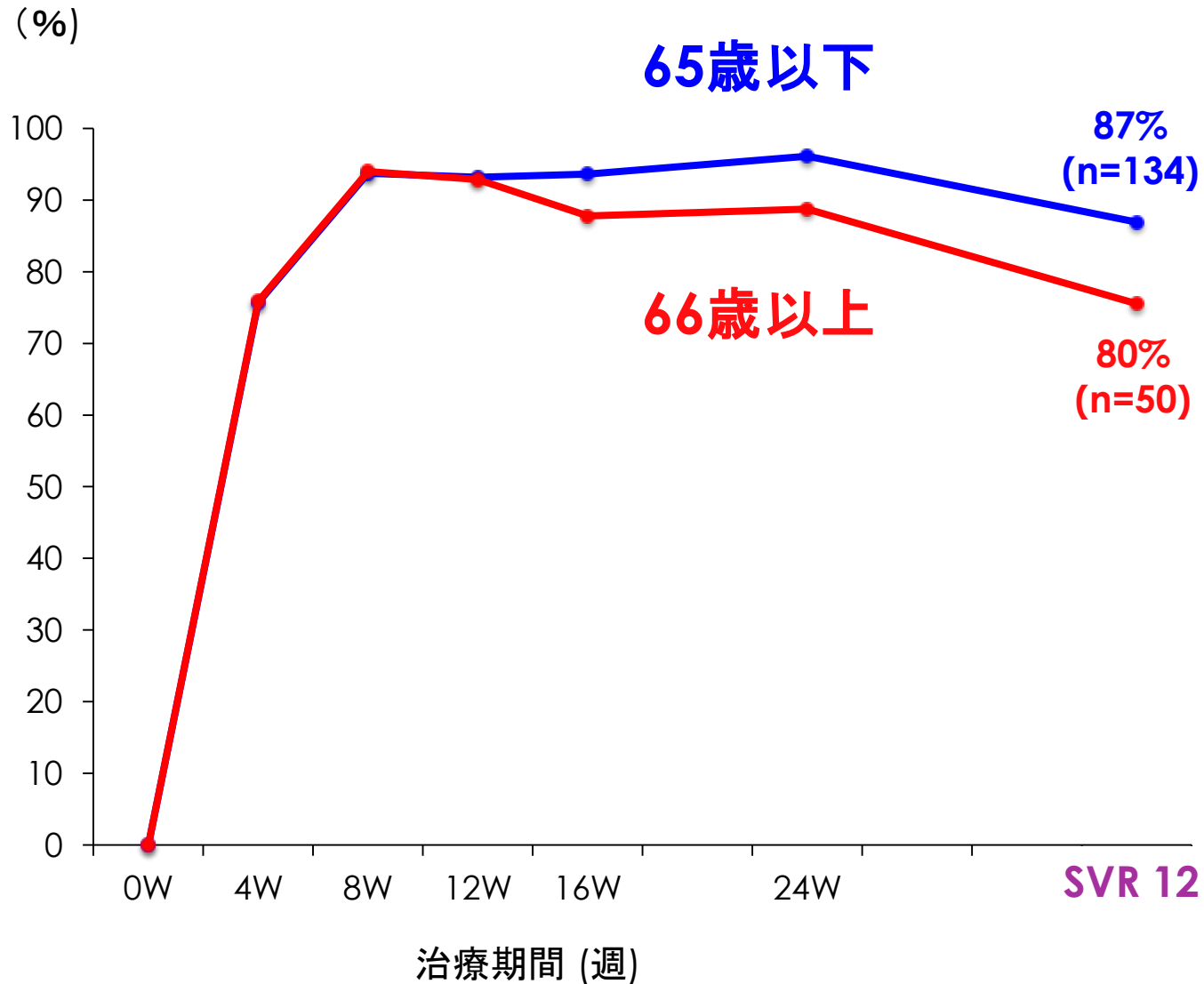
Hb
(g/dL)

Telaprevir12W

PegIFN/RBV 24W

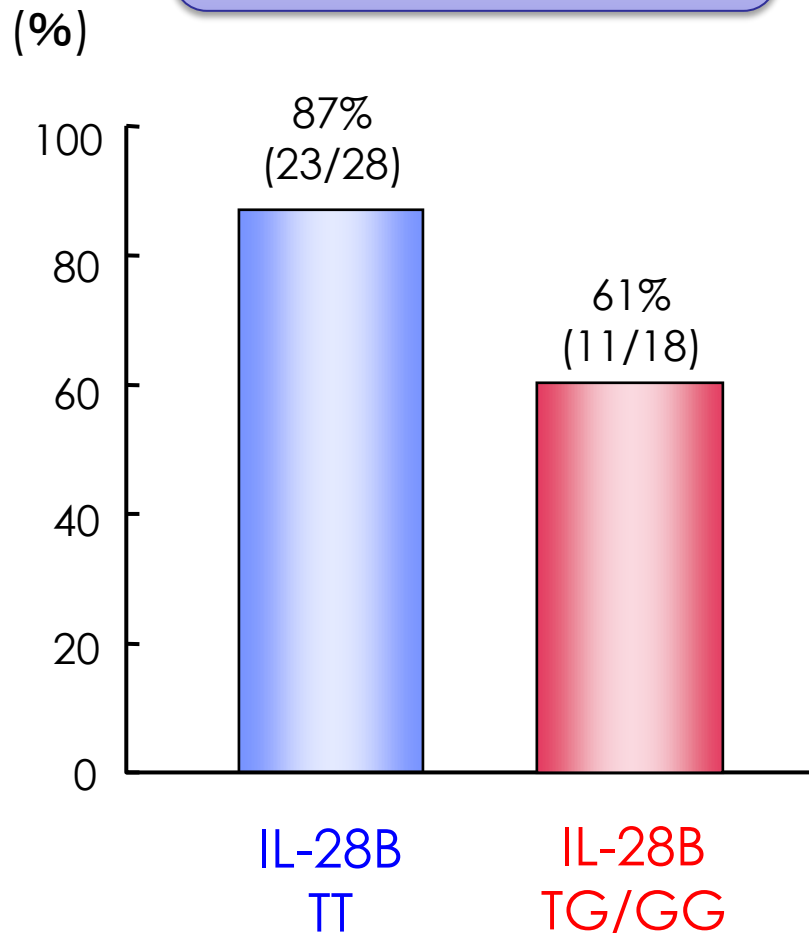


年齢別のHCV RNA累積陰性化率

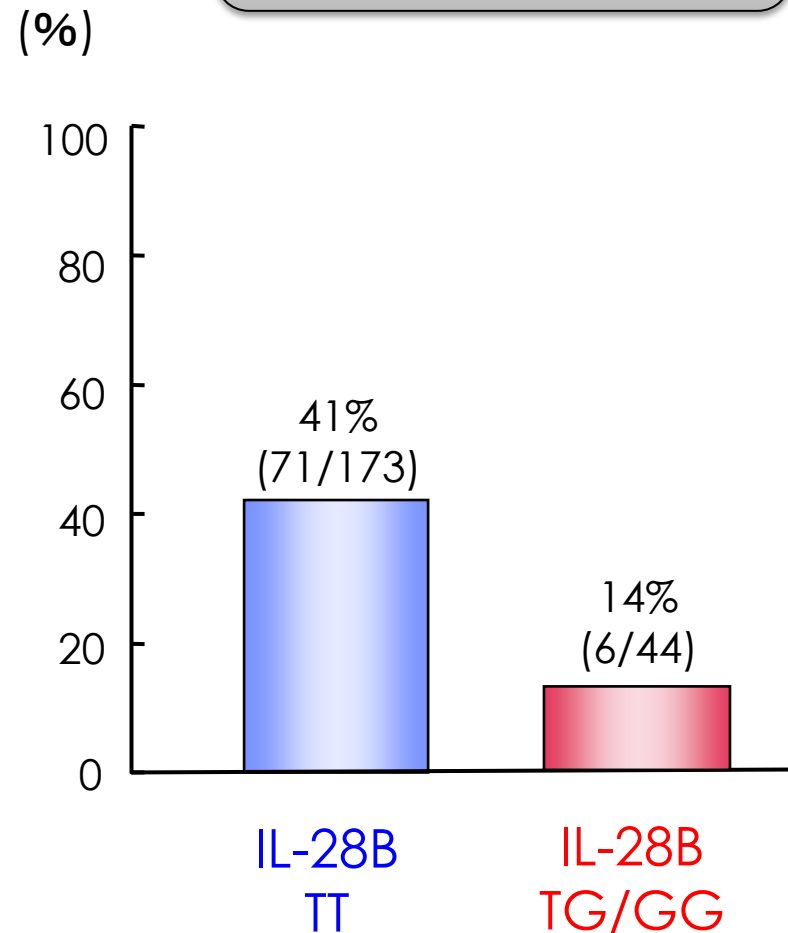


高齢者(66歳以上)におけるIL-28B別SVR率

テラプレビル/PEG-IFN/RBV
SVR 12

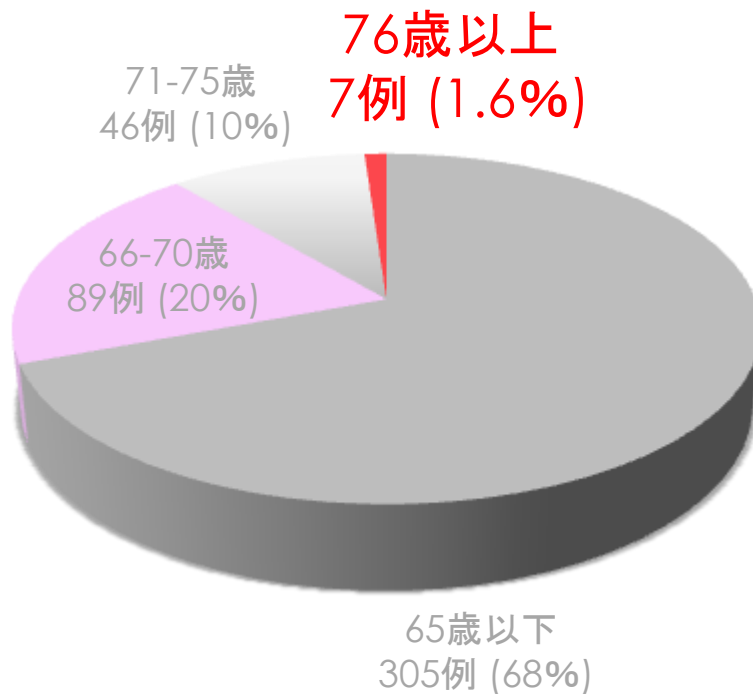


PEG-IFN/RBV 48-72W
SVR 24



症例の年齢分布

n=447



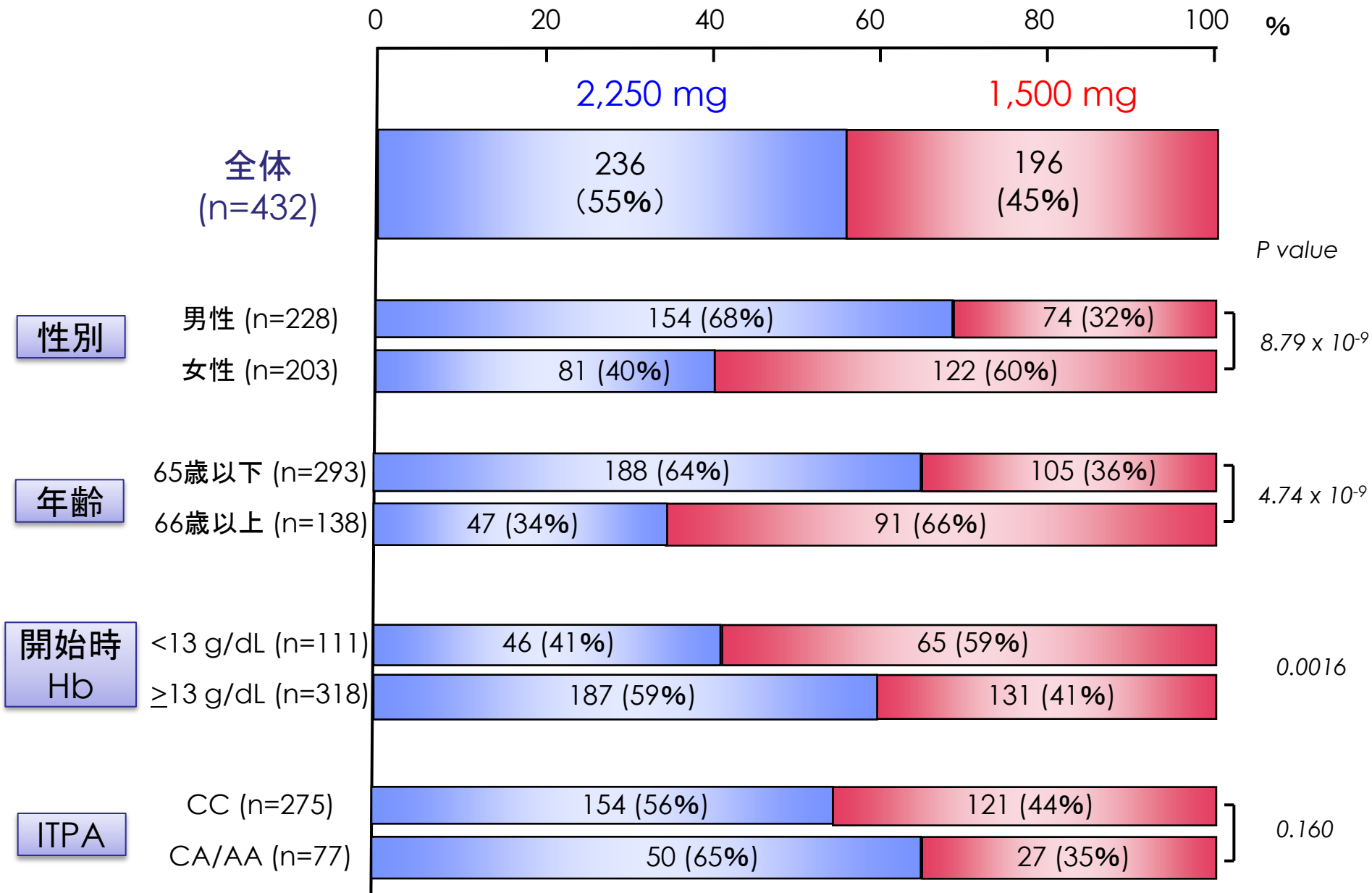
76歳以上の症例の経過

年齢	性	IL-28B	経過	結果
76	M	TT	完遂	SVR
76	F	TT	完遂	NVR
76	F	TG	投与中	
77	M	TG	完遂	EOT
79	F	TT	中止(10W)	SVR
79	F	TG	中止(5W)	NVR
80	M	TT	完遂	SVR

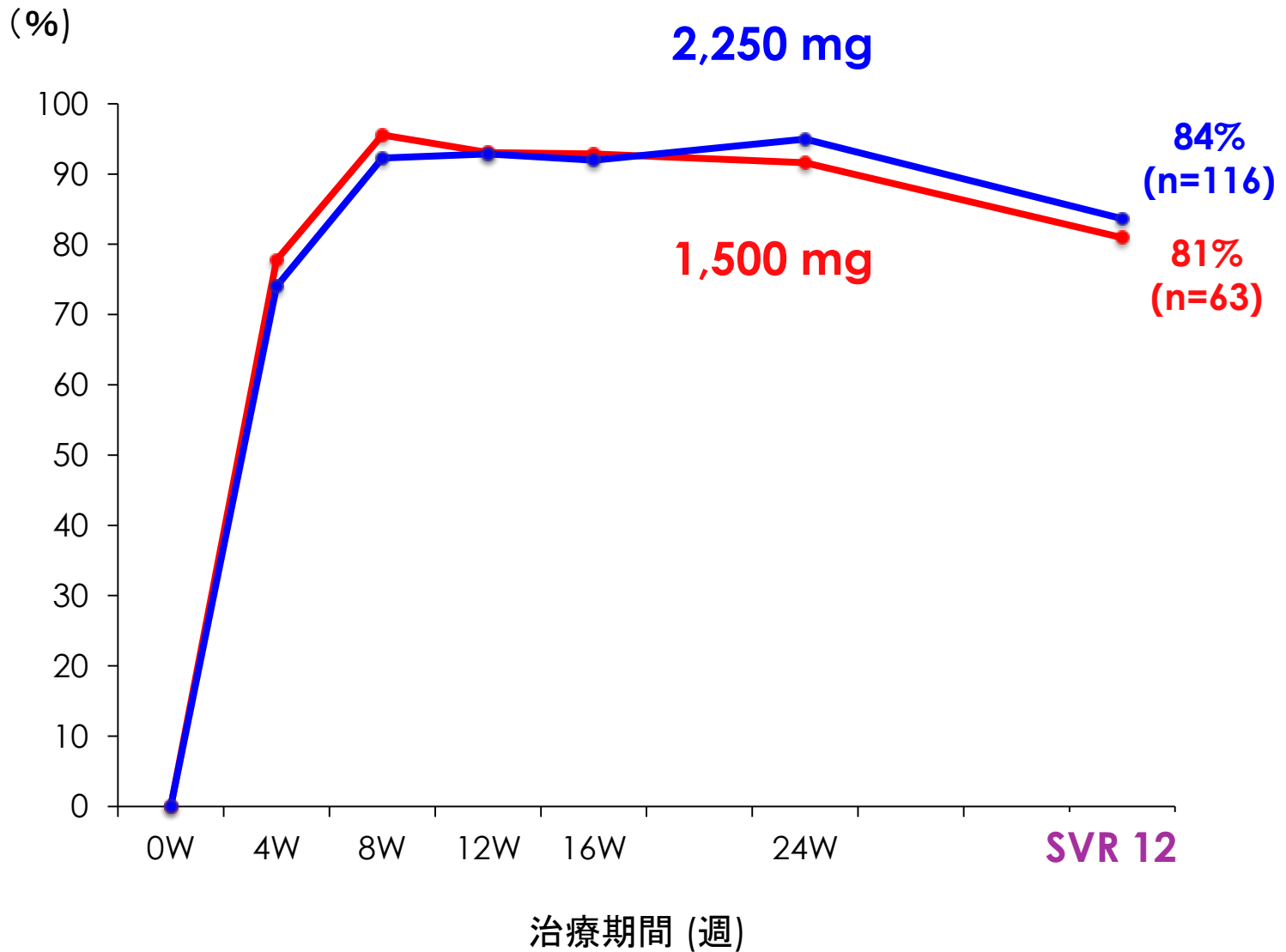
SVRが得られた最高齢

テラプレビル 2,250 mg vs 1,500 mg

Telaprevir開始投与量の割合



テラプレビル開始用量別のHCV RNA累積陰性化率



SVR 12に寄与する因子

	SVR 12あり (n=157)	SVR 12なし (n=34)	単変量 p value	多変量 P value OR(95%CI)
性別(男性/女性)	85 / 72	16 / 12	0.838 [#]	
年齢(65歳以下/65歳以上)	116 / 40	18 / 10	0.155 [#]	
IL-28B (TT / TG, GG)	84 / 35	7 / 19	<0.001 [#]	0.005
ITPA(CC/CA,AA)	89 / 27	20 / 6	0.983 [#]	4.651 (1.606 – 13.465)
Core70 (野生型 / 変異型)	59 / 36	5 / 14	0.005 [#]	
IFN治療歴 (あり / なし)	42 / 102	4 / 24	0.160 [#]	
TVR開始量 (1,500 / 2,250 mg)	59 / 98	12 / 22	0.803 [#]	
ヘモグロビン (g/dL)*	14.1 ± 1.44	13.4 ± 1.64	0.658 ^{**}	
血小板数 (/μl) *	17.4 ± 6.31	12.0 ± 3.12	<0.001 ^{**}	
(15万≥/15万<)	(57/99)	(24/9)	<0.001 [*]	0.006 0.202 (0.065 -0.626)
ALT (IU/l) *	49.18 ± 30.95	43.17 ± 25.5	0.119 ^{**}	
開始時eGFR (ml/min)*	78.7 ± 18.5	84.7 ± 18.2	0.186 ^{**}	

*mean ±SD)

Mann-Whitney`s U test**,χ square test[#]

中止すべき難治例

IL-28B遺伝子型がわかる場合

IL-28B TG/GGでRVRが得られない症例

うち, 前治療無効例 (SVR 0%)

IL-28B遺伝子型がわからない場合

前治療無効例でRVRが得られない症例 (SVR 38%)

8Wで陰性化しない症例 (SVR 0%)

ま と め

市販後は、全体的に臨床治験より良好な治療成績である。

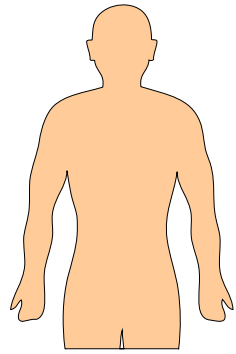
高齢者(66歳以上)は、貧血を生じやすいものの、症例によっては、70%以上のSVR率が期待できる。

テラプレビル1,500mg減量開始により、安全性が向上し、治療効果は2,250mgと同程度である。

難治性症例に対する、PEG-IFN/RBVの延長投与の有効性は今後検討する。

telaprevir耐性株の今後の治療への影響は？

テラプレビル単独投与患者

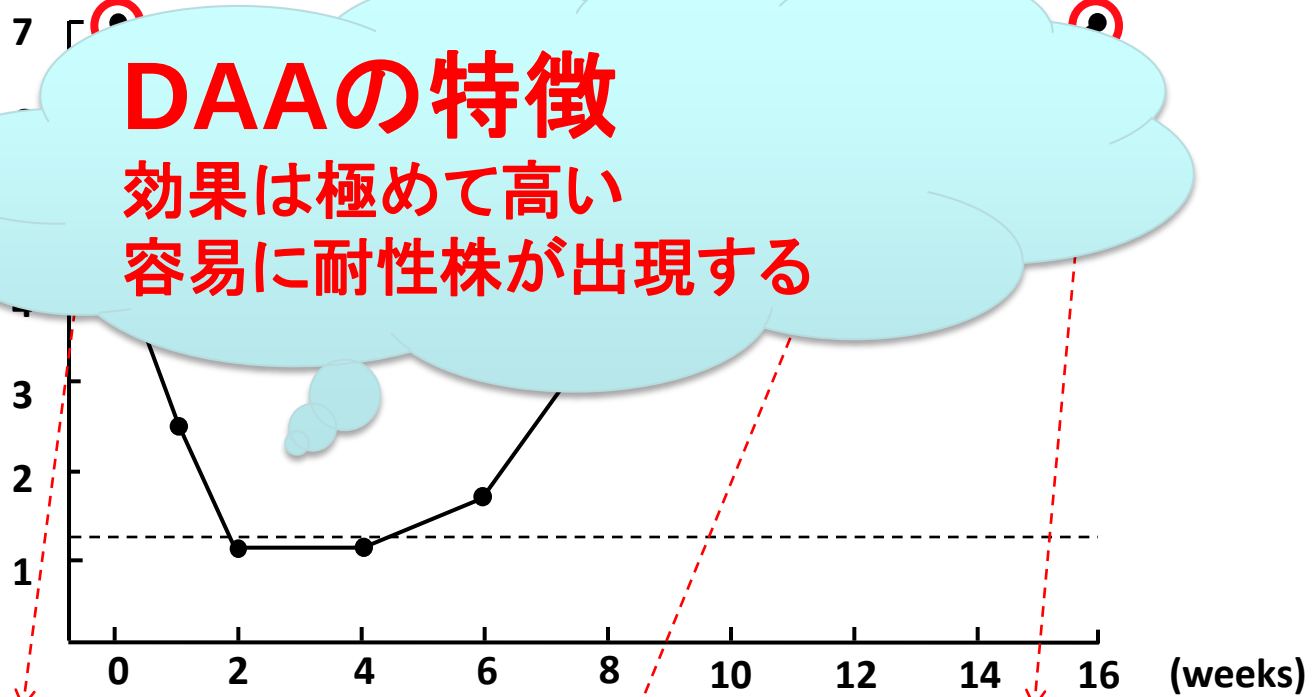


HCV RNA
(log IU/mL)

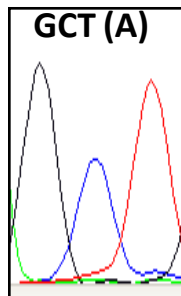
MP424 2250 mg/日

DAAの特徴

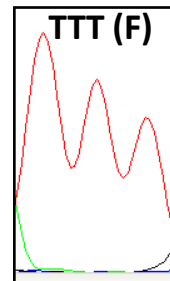
効果は極めて高い
容易に耐性株が出現する



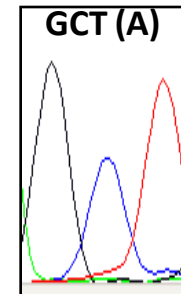
Direct Sequence



野生型



A156F変異



野生型

NS3
aa156

経口2剤の投与試験

Null responders (N = 21)

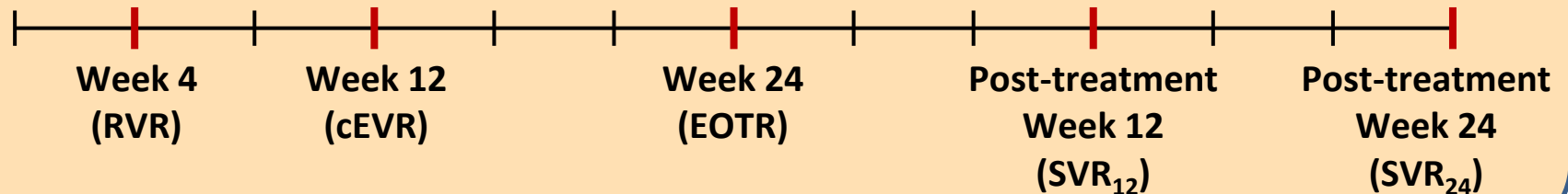
DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID*

Follow-up × 24 weeks

Ineligible/intolerant (N = 22)

DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID

Follow-up × 24 weeks



* ASV initially 600 mg BID in sentinel cohort of 10 null responders, reduced to 200 mg BID during treatment.

治療例の背景

Parameter	Null Responders* (N = 21)	Ineligible/Intolerant (N = 22)
Age, median years (range)	61 (31–70)	68 (47–75)
Male, n (%)	8 (38.1)	6 (27.3)
HCV genotype 1b, n (%)	21 (100)	22 (100)
<i>IL-28B</i> genotype, n (%) (rs12979860) CC	3 (14.3)	16 (72.7)
CT	18 (85.7)	6 (27.3)
TT	0	0
HCV RNA, mean log ₁₀ IU/mL (SD)	6.8 (0.47)	6.6 (0.64)
ALT, mean U/L (SD)	57.9 (24.86)	45.7 (25.79)
Peg-alfa/RBV ineligible, n (%)	NA	18 (81.8)
Peg-alfa/RBV intolerant, n (%)		4 (18.2)

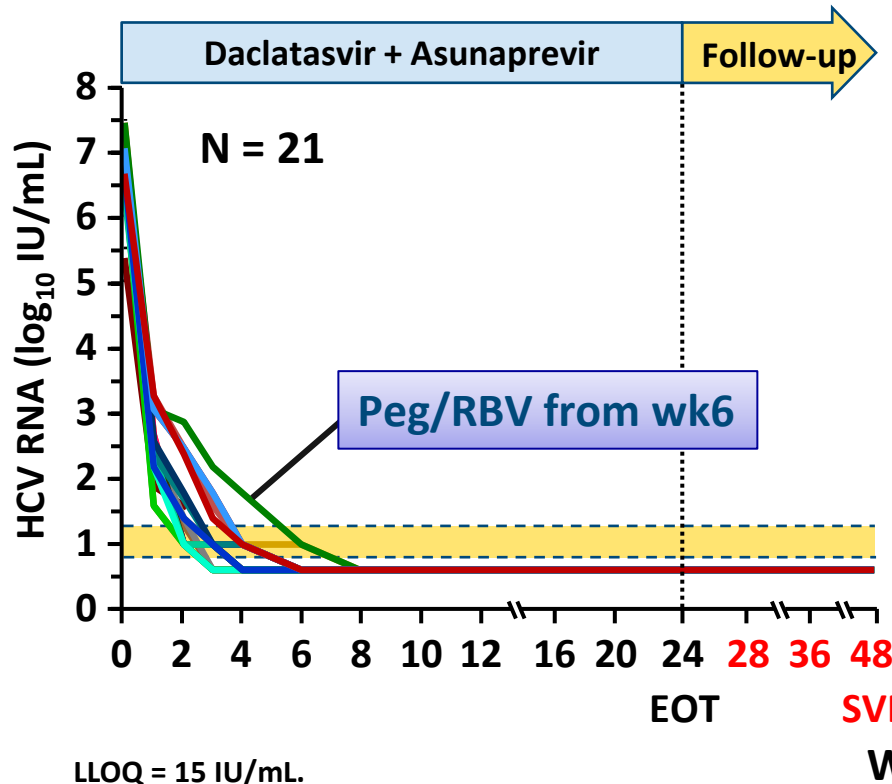
ALT, alanine aminotransferase; NA, not applicable; SD, standard deviation.

* Includes sentinel cohort of 10 null responders reported previously.¹

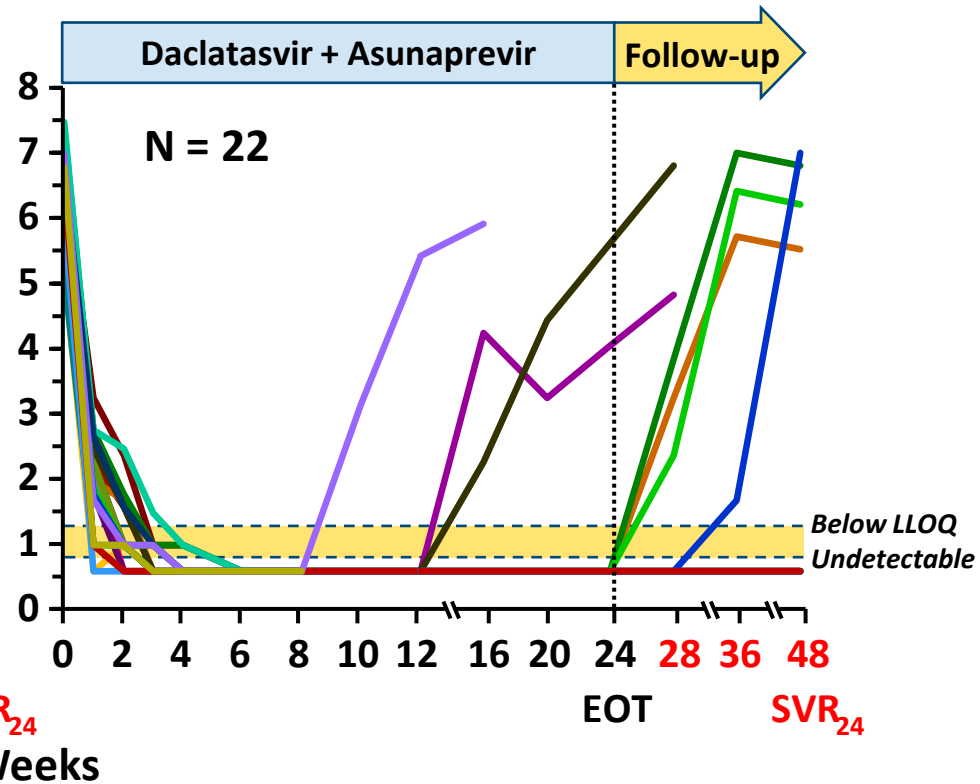
¹Chayama K, et al. *Hepatology* 2012;55:742–748.

HCV RNAの治療後の変化

Null Responders

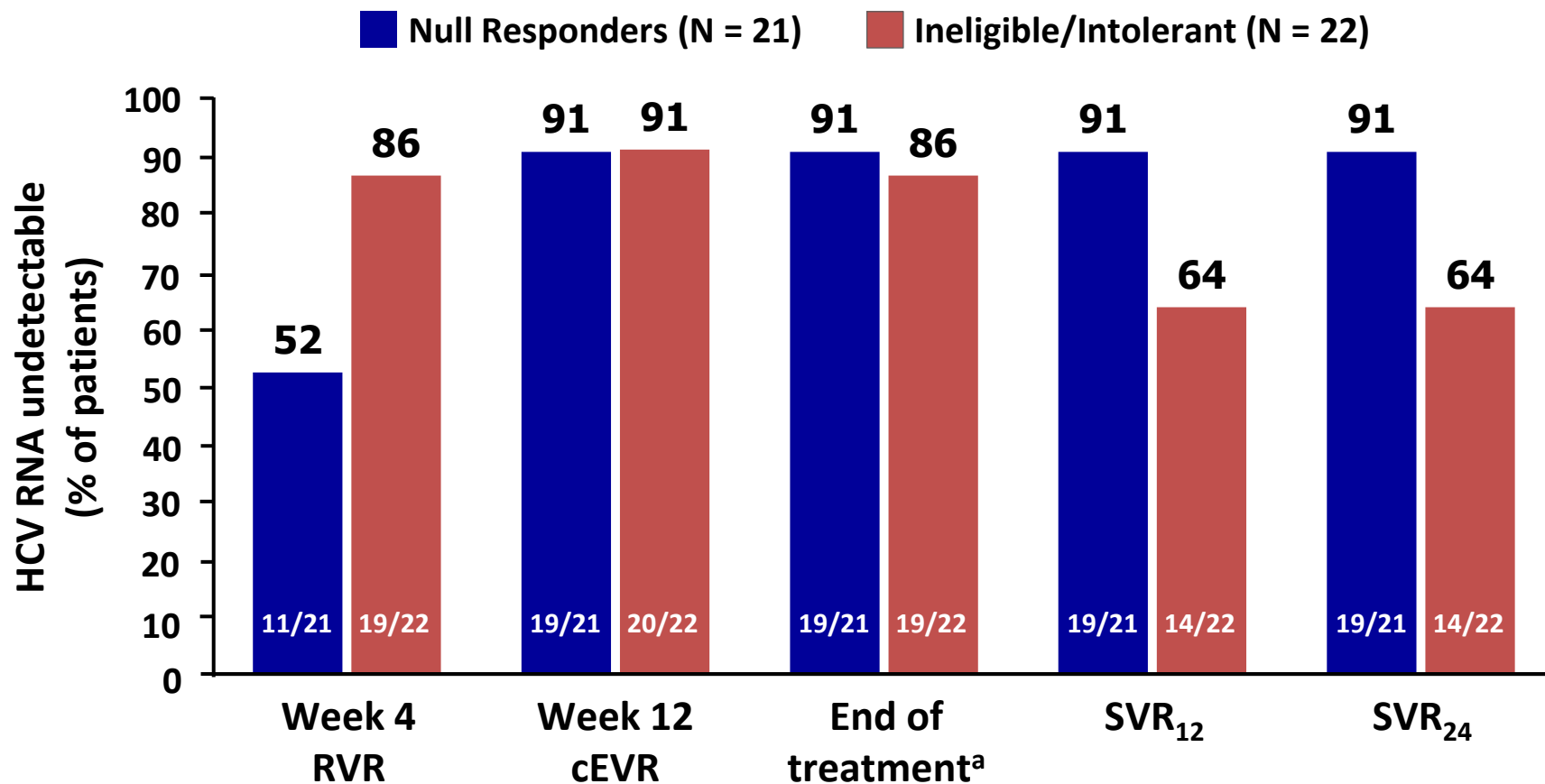


Peg-alfa/RBV Ineligible/Intolerant



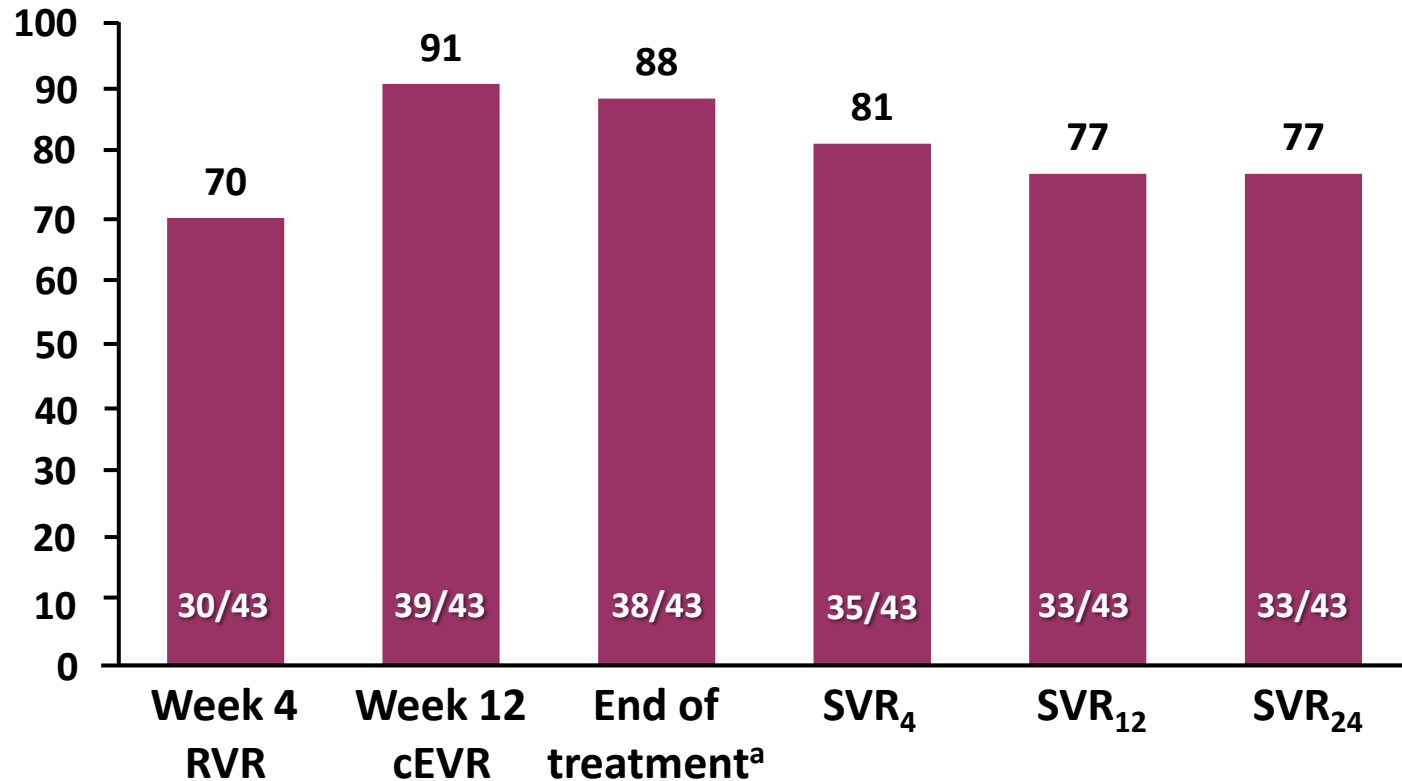
- ◆ Difference in SVR between nulls and ineligible/intolerant patients was primarily due to virologic failure
- ◆ To explain this difference, baseline HCV polymorphisms by population sequencing and DCV/ASV plasma concentrations in patients with virologic failure were reviewed

グループ別治療効果



^a End of treatment = Week 24 or last on-treatment visit for patients who discontinued early.
Intention-to-treat (missing = failure) analysis.

治療効果



^a End of treatment = Week 24 or last on-treatment visit for patients who discontinued early.
 Intention-to-treat (missing = failure) analysis.
 RVR, rapid virologic response; cEVR, complete early virologic response; SVR, sustained virologic response.
 Lower limit of quantitation (LLOQ) for HCV RNA determinations = 15 IU/mL.

On-Treatment Adverse Events (Any Grade) and Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities

Event, n (%)		Null Responders (N = 21)	Ineligible/Intolerant (N = 22)	Total (N = 43)
Adverse events occurring in ≥ 3 patients in either group	Headache	8 (38)	6 (27)	14 (33)
	Nasopharyngitis	6 (29)	8 (36)	14 (33)
	ALT increase	6 (29)	6 (27)	12 (28)
	Diarrhea ^a	9 (43)	2 (9)	11 (26)
	AST increase	6 (29)	4 (18)	10 (23)
	Pyrexia	3 (14)	5 (23)	8 (19)
	Eosinophilia	1 (5)	4 (18)	5 (12)
	Abdominal discomfort	3 (14)	2 (9)	5 (12)
	Malaise	2 (10)	3 (14)	5 (12)
	Constipation	2 (10)	3 (14)	5 (12)
	Back pain	3 (14)	1 (5)	4 (9)
	Decreased appetite	0	3 (14)	3 (7)
Grade 3 or 4 lab abnormalities	ALT	2 (10)	2 (9)	4 (9)
	AST	1 (5)	2 (9)	3 (7)
	Lymphocytes	2 (10)	1 (5)	3 (7)
	Phosphorus	1 (5)	1 (5)	2 (5)
	Bilirubin, total	1 (5)	0	1 (2)
	Leukocytes	1 (5)	0	1 (2)

^a All reports of diarrhea were grade 1 and did not result in discontinuation.

Resistance-Associated Polymorphisms in Patients With Virologic Failure

Patient		Timepoint	NS5A ¹				NS3 ²	
			L31	Q54	P58	Y93	Q80	D168
Viral breakthrough	1	Post-VBT	M		A	H		A
	2	Post-VBT	M	Y		H	L	V
	3	Post-VBT	M	Y		H		V
Post-treatment relapse	4	Post-relapse	M			H		A
	5	Post-relapse	M		L	H		V/D
	6	Post-relapse	V			H		V
	7	Post-relapse	V/M			H		V

VBT, viral breakthrough

Resistance-Associated Polymorphisms in Patients With Virologic Failure

Patient	Timepoint	NS5A ¹				NS3 ²	
		L31	Q54	P58	Y93	Q80	D168
Viral breakthrough	1	M L/M		A	H Y/H		A
	2	M	Y Y		H Y/H	L L	V
	3	M	Y Y		H H		V
Post-treatment relapse	4	M		P/S	H Y/H		A
	5	M		L L	H		V/D
	6	V			H		V
	7	V/M			H H		V

- ◆ 10 of 43 (23%) patients overall in the study had Y93H at baseline
 - Y93H alone confers minor effects on daclatasvir potency
- ◆ 5 of these 10 had virologic failure and 5 achieved SVR₂₄

Phase 2 oral regimens for HCV type 1 treatment naïve patients

DAA regimen	N (% Cirrhosis)	Treatment duration	SVR12
Asunaprevir (PI) Daclatasvir (NS5A) BMS791325 (non Nuc)	66 (0%)	12-24w RGT (24-48w)	89-94% (interim analysis)
ABT 450/r (PI) ABT 267 (NS5A) ABT 333 (non Nuc) <u>AVIATOR</u>	158 (0%)	12 vs 24w	SVR4 90-96%
GS-5885 (NS5A) Sofosbuvir (Nuc) <u>ELECTRON</u>	25 (0%)	12w	SVR12 100%
GS-9669 (non Nuc) Sofosbuvir (Nuc) <u>ELECTRON</u>	25 (0%)	12w	92%

Everson et, al. LB #1423 EASL2013

Kowdly et, al. #3 EASL2013

Gane et, al. #14 EASL2013

Phase 2 oral regimens for HCV type 1 in null responder patients

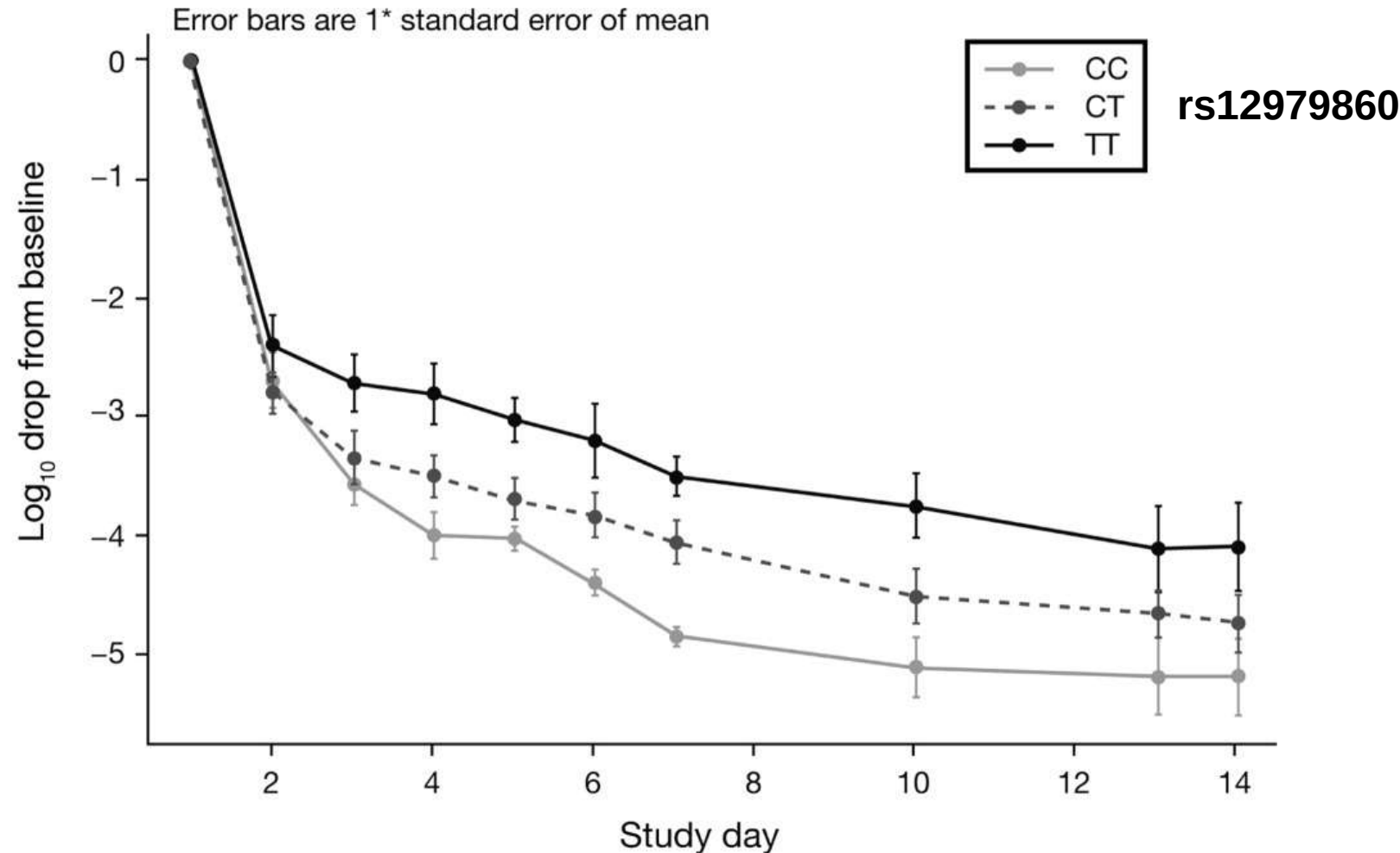
DAA regimen	N (% Cirrhosis)	Treatment duration	SVR
ABT 450/r (PI) ABT 267 (NS5A) ABT 333 (non Nuc) <u>AVIATOR</u>	88 (0%)	12 vs 24w	89-95%
GS-5885 (NS5A) Sofosbuvir (Nuc) <u>ELECTRON</u>	9 (0%)	12w	100%
GS-9669 (non Nuc) Sofosbuvir (Nuc) <u>ELECTRON</u>	10 (0%)	12w	100%

Everson et, al. LB #1423 EASL2013

Kowdly et, al. #3 EASL2013

Gane et, al. #14 EASL2013

Polymerase inhibitor +Protease inhibitorの効果と IL-28Bの多型

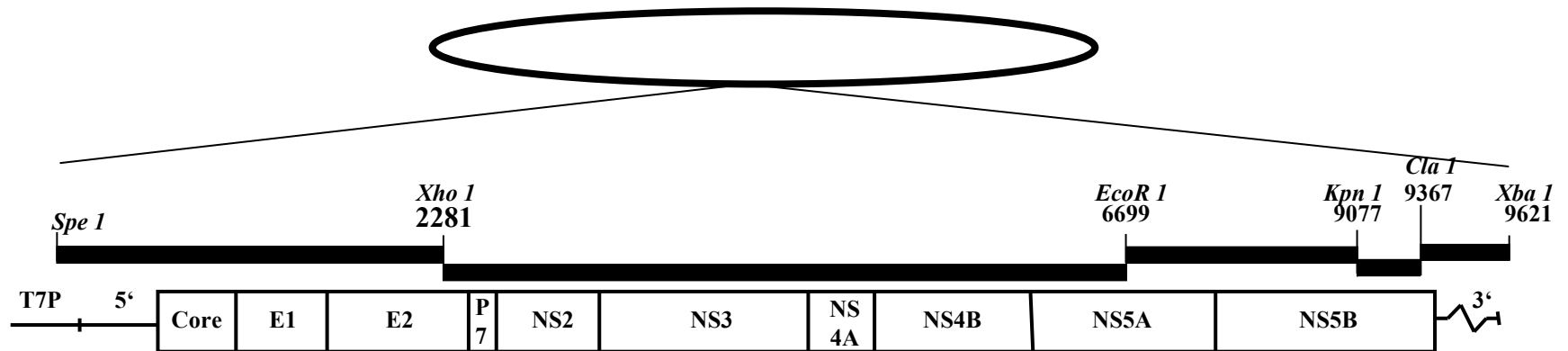


Effect of IL-28B genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment of patients with chronic hepatitis C.

Chu et al. Gastroenterology 2012

HCVのreverse genetics

Genotype 1b HCV感染性クローン

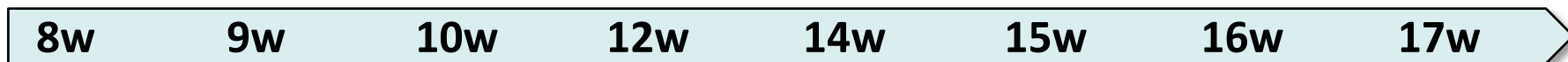
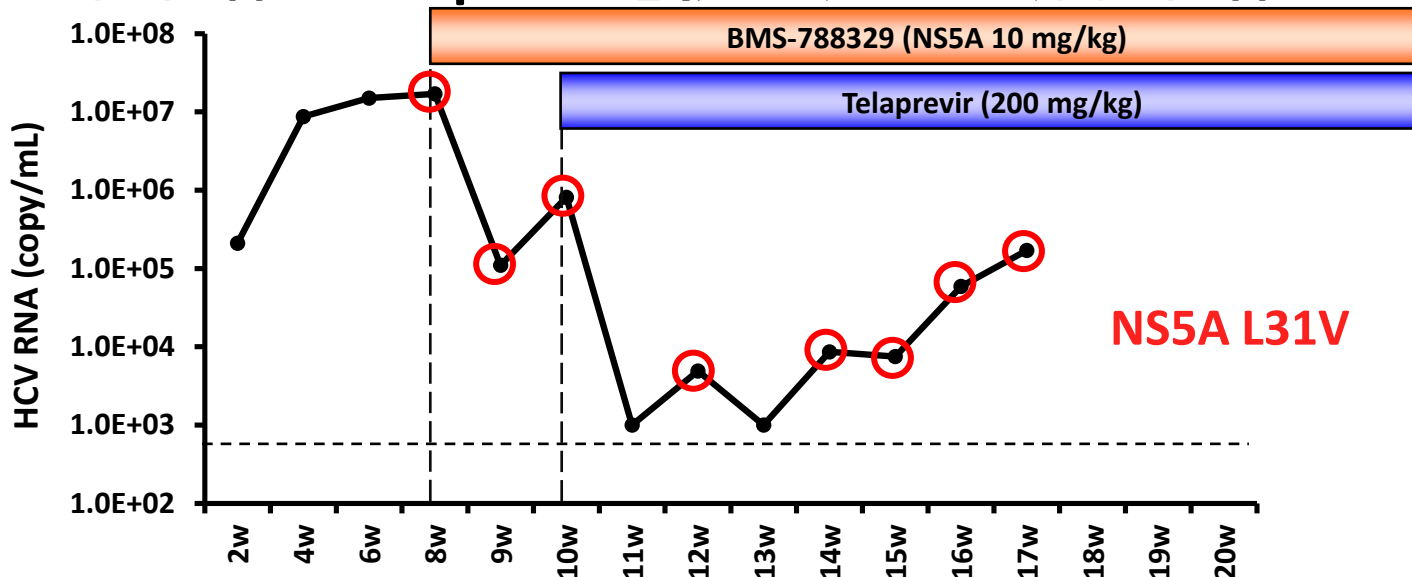


in vitro
transcription

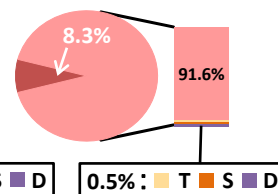
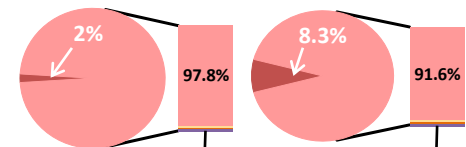
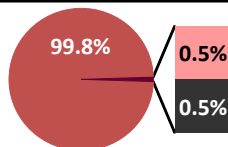
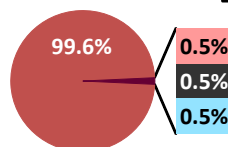
HCV RNA

マウスに注射

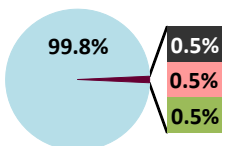
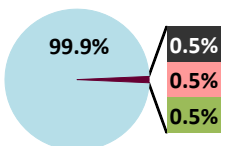
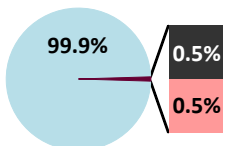
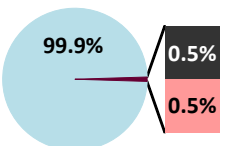
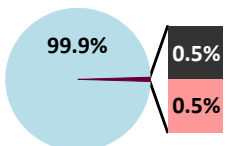
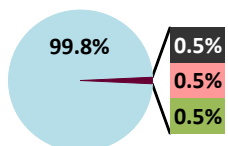
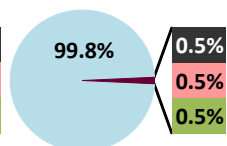
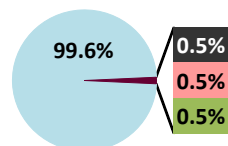
NS5A耐性株にTelaprevirを投与すると2剤耐性株が出現



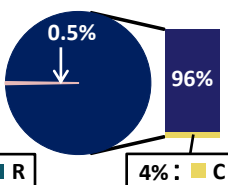
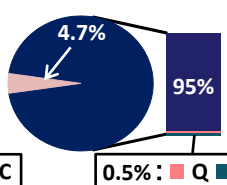
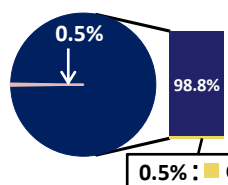
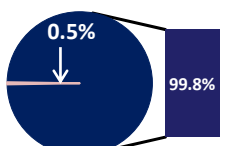
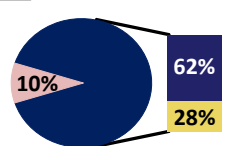
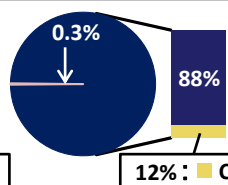
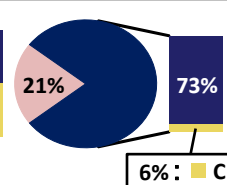
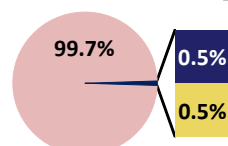
NS3 aa36



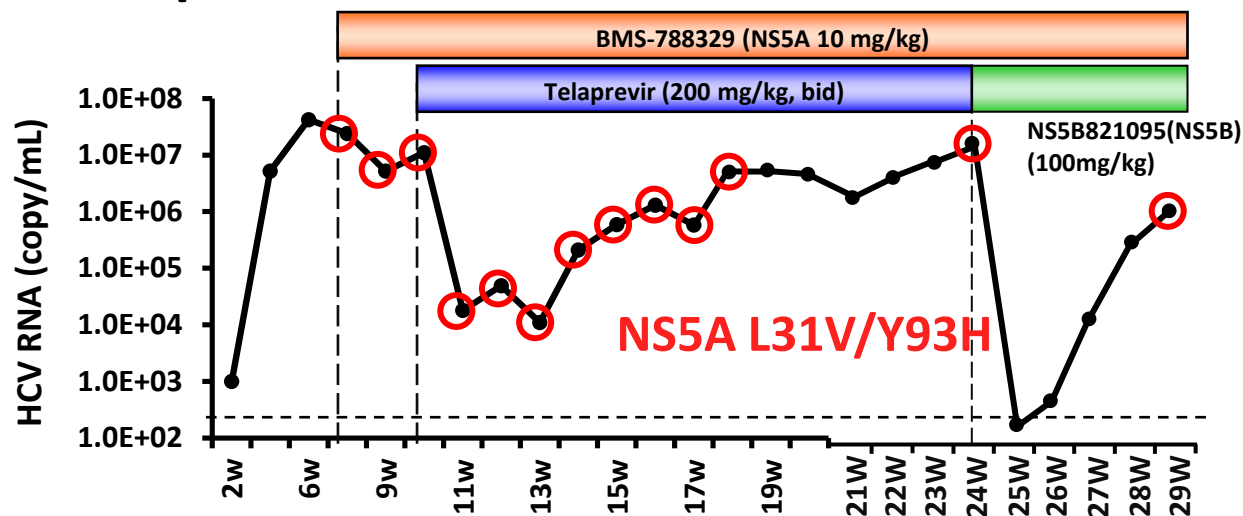
NS5A aa31



NS5A aa93



NS5A耐性株にTelaprevir, Pol阻害剤を投与すると3剤耐性株が出現

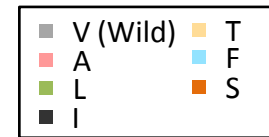
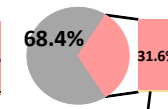
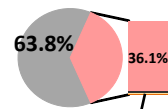
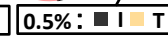
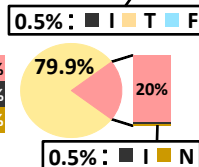
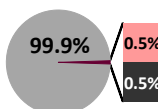
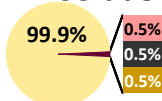


8w 9w 10w 12w 14w 15w 16w 17w 18w 24w 29w

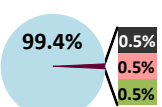
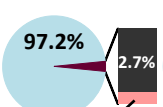
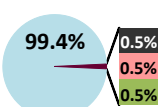
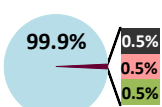
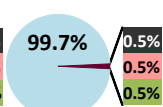
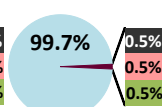
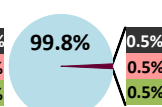
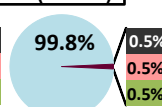
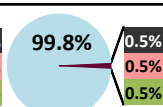
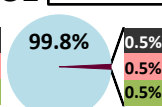
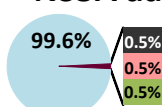
NS3 aa36



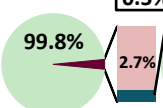
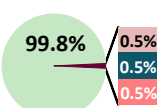
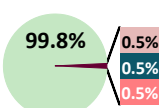
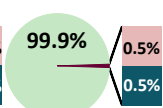
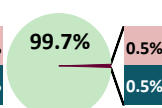
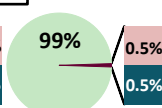
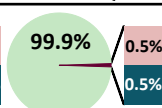
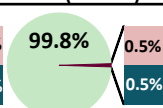
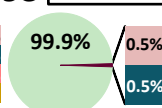
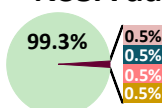
NS3 aa54



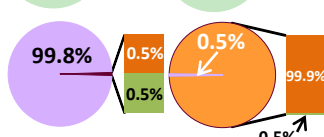
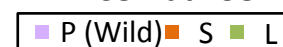
NS5A aa31 L31V I A L(Wild)



NS5A aa93 Y93H Y(Wild) R Q N



NS5B aa495



NS5A耐性株にTelaprevir, Pol阻害剤を投与すると3剤耐性株が出現

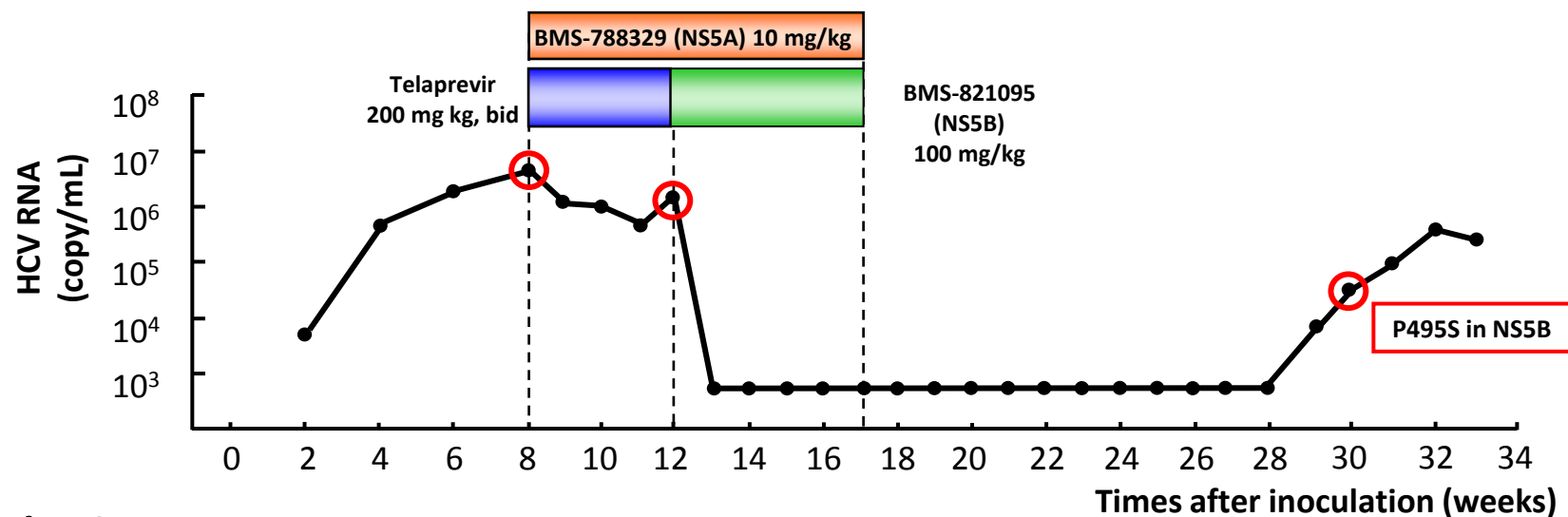
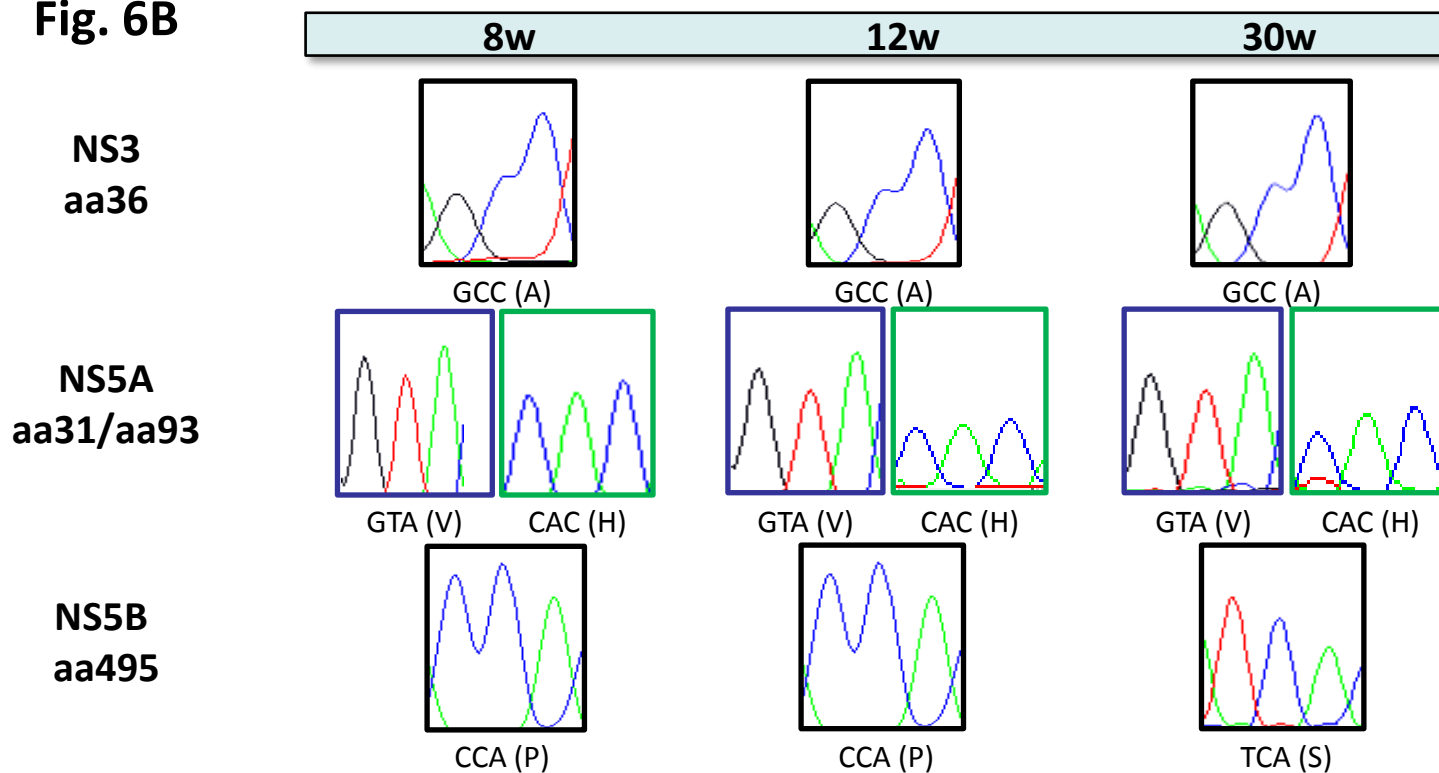
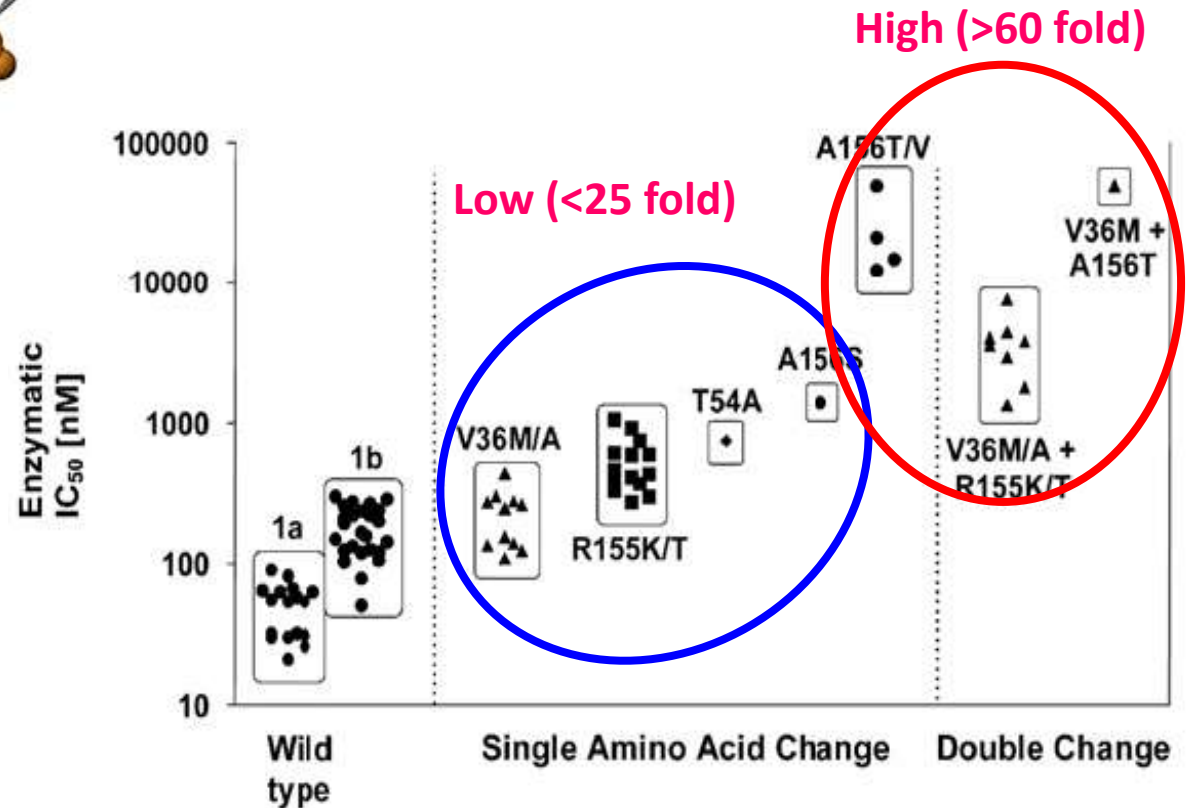
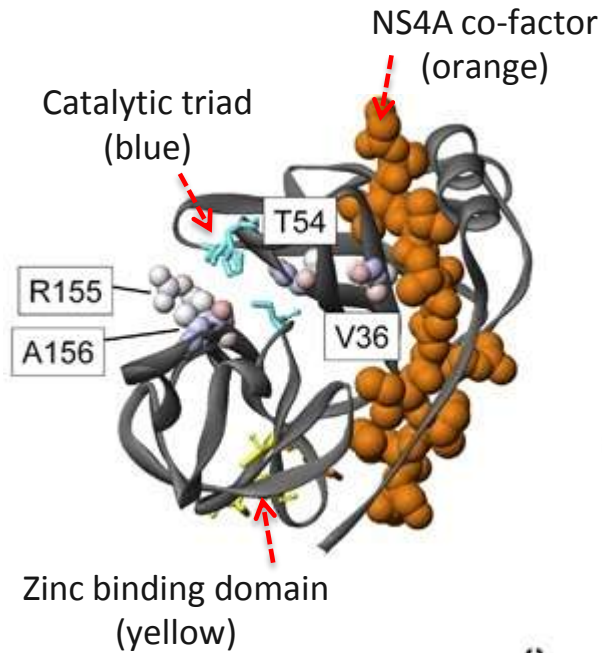


Fig. 6B



Telaprevir/peg-IFN/RBV 3剤併用療法中に出現する Telaprevir耐性株との関連は？

Telaprevir耐性変異



NS3 inhibitorの種類と耐性

第1
世代

第2
世代

		V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/ Q	A156S	A156V/T	D168A/V /T/H	V170A
第1 世代	Telaprevir (linear)			★						★
	Boceprevir (linear)							★		
	SCH900518 (linear)									
第2 世代	BILN-2061 (macrocylic)									
	ITMN191 (macrocylic)						★	★		
	MK7009 (macrocylic)						★			
	TMC435350 (macrocylic)									
	BI-201335 (linear)									
	MK5172 (macrocylic)									
	GS-9256 (macrocylic)									
	ABT 450 (macrocylic)									
	BMS-791325 (macrocylic)									

★Mutations associated with resistance in vitro only.

3剤併用療法(n=267)で生じた耐性

投与開始後に検体中に10%以上の頻度で認められたNS3プロテアーゼ領域のアミノ酸置換

NS3プロテアーゼ領域の アミノ酸置換 ¹	治療失敗例の 頻度% (n) N=57		Subtype 1a 治療失敗例 (n) N=2		Subtype 1b 治療失敗例 (n) N=55	
V36, T54, R155, 又はA156の何れか	68%	(3 9)	50%	(1)	69%	(3 8)
R155K	5%	(3)	50%	(1)	4%	(2)
V36M	5%	(3)	50%	(1)	4%	(2)
V36M + R155K ²	2%	(1)	50%	(1)	0%	(0)
A156T/V	7%	(4)	0%	(0)	7%	(4)
T54A	37%	(2 1)	0%	(0)	38%	(2 1)
T54S	4%	(2)	0%	(0)	4%	(2)
V36A/C	21%	(1 2)	0%	(0)	22%	(1 2)
A156S	14%	(8)	0%	(0)	15%	(8)
T54S + A156S ³ , F43C, 又はV36F	2%未満		0%	(0)	2%未満	

¹ 単独又は多重変異として検出された全症例。

² 上記のV36M及びR155Kの症例を含む。

³ 上記のT54S及びA156Sの症例を含む。

(治療失敗例: 再燃, 無効, Breakthrough)

3剤併用療法で生じた耐性

- 次世代のprotease inhibitorと交差しない変異が多い(交差耐性の出現の可能性は5.2%)
- 交差耐性のある株は増殖能力が低い
- 交差耐性のある株は治療後消失する可能性が高い

まとめ

- DAAに対する耐性はselectionのみならず、mutationでも出現することが明らかになった。
- ultra deep sequenceで3剤併用療法の治療効果を予測することは困難であった。
- 経口DAA2剤の併用により77%のSVR率が得られた。
- 将来の経口剤と交差耐性を有する耐性株の出現頻度は5%程度と考えられた。
- 交差耐性を有する株は増殖能力が低く、経時的に消失して行くことが観察された。

謝 辞

広島肝臓 Study Group

- ・広島赤十字・原爆病院
- ・尾道総合病院
- ・三次中央病院
- ・呉医療センター
- ・広島中電病院
- ・東広島医療センター
- ・県立広島病院
- ・安佐市民病院
- ・マツダ病院
- ・広島総合病院
- ・広島記念病院
- ・土谷病院
- ・広島鉄道病院
- ・済生会呉病院

相坂康之, 高木慎太郎、森奈美
大林諒人, 天野 始
中西敏夫, 阿座上隆広
高野博嗣, 河野博孝
石飛朋和, 鍋島由宝
竹崎英一
北本幹也
辻 恵二, 脇浩司
田村 徹
石田邦夫, 野中裕広
児玉英章
荒滝桂子
相光汐美, 山科敬太郎
伊藤博之

- ・川上消化器内科
- ・呉共済病院
- ・中国労災病院
- ・県立安芸津病院
- ・庄原赤十字病院
- ・広島西医療センター
- ・中塩消化器内科
- ・済生会広島病院
- ・舩田内科
- ・吉川医院
- ・放射線影響研究所

川上広育
山口修司
守屋 尚
三浦敏夫
鎌田耕治
石原浩人
中塩 了
吉良臣介
舩田一成
吉川正哉
大石和佳

広島大学
消化器・移植外科
大段秀樹

札幌厚生病院
豊田成司
狩野吉康

理化学研究所
鎌谷直之
久保充明

東京大学
医科学研究所
中村祐輔
松田浩一

虎の門病院消化器科
熊田博光
鈴木文孝
芥田憲夫