

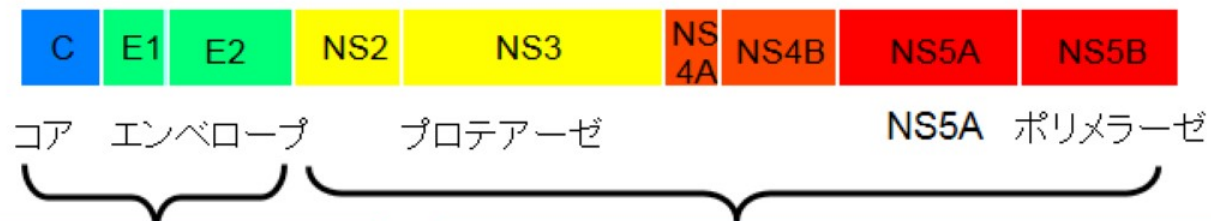
平成26年度都道府県肝疾患診療連携拠点病院  
医師向け研修会

# C型肝炎の最新治療

山梨大学医学部第一内科  
榎本信幸

# C型肝炎ウイルスの増殖

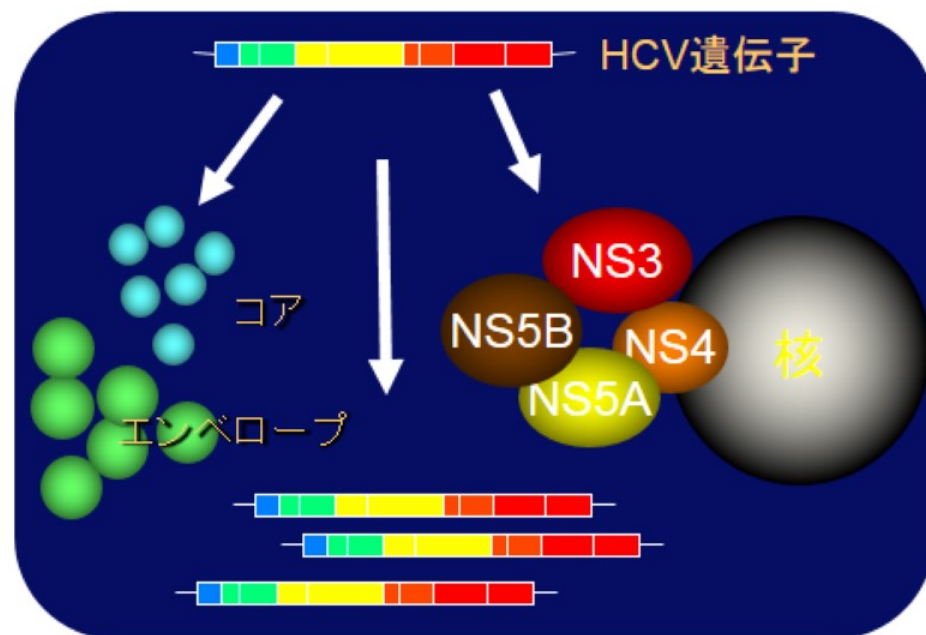
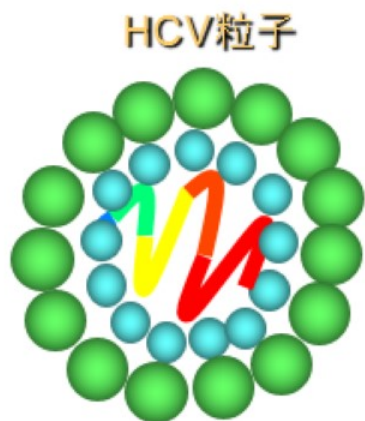
HCV遺伝子：3010アミノ酸をコード、変異しやすい



HCV粒子を構成する蛋白

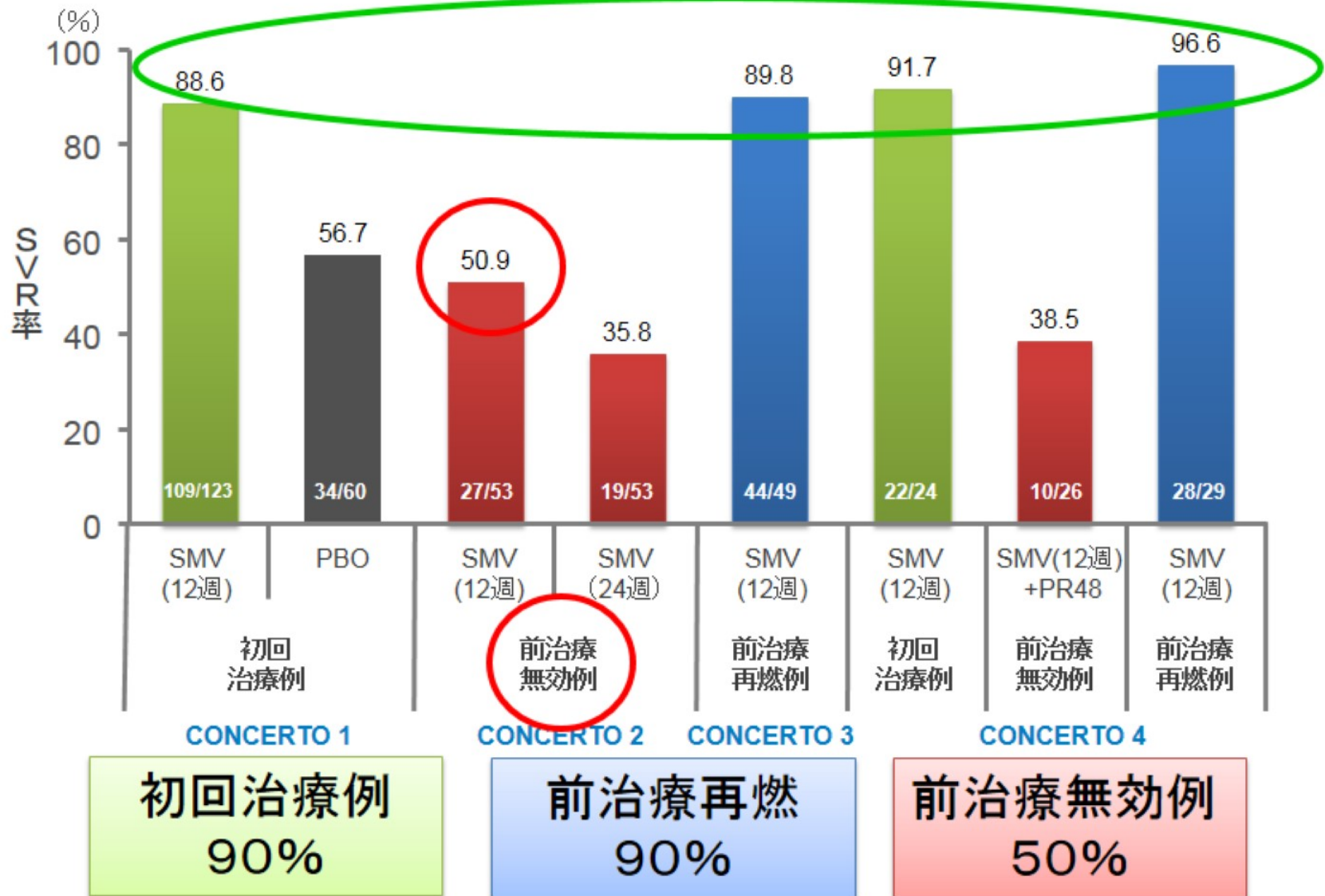
ウイルスの増殖に必要な酵素

肝細胞



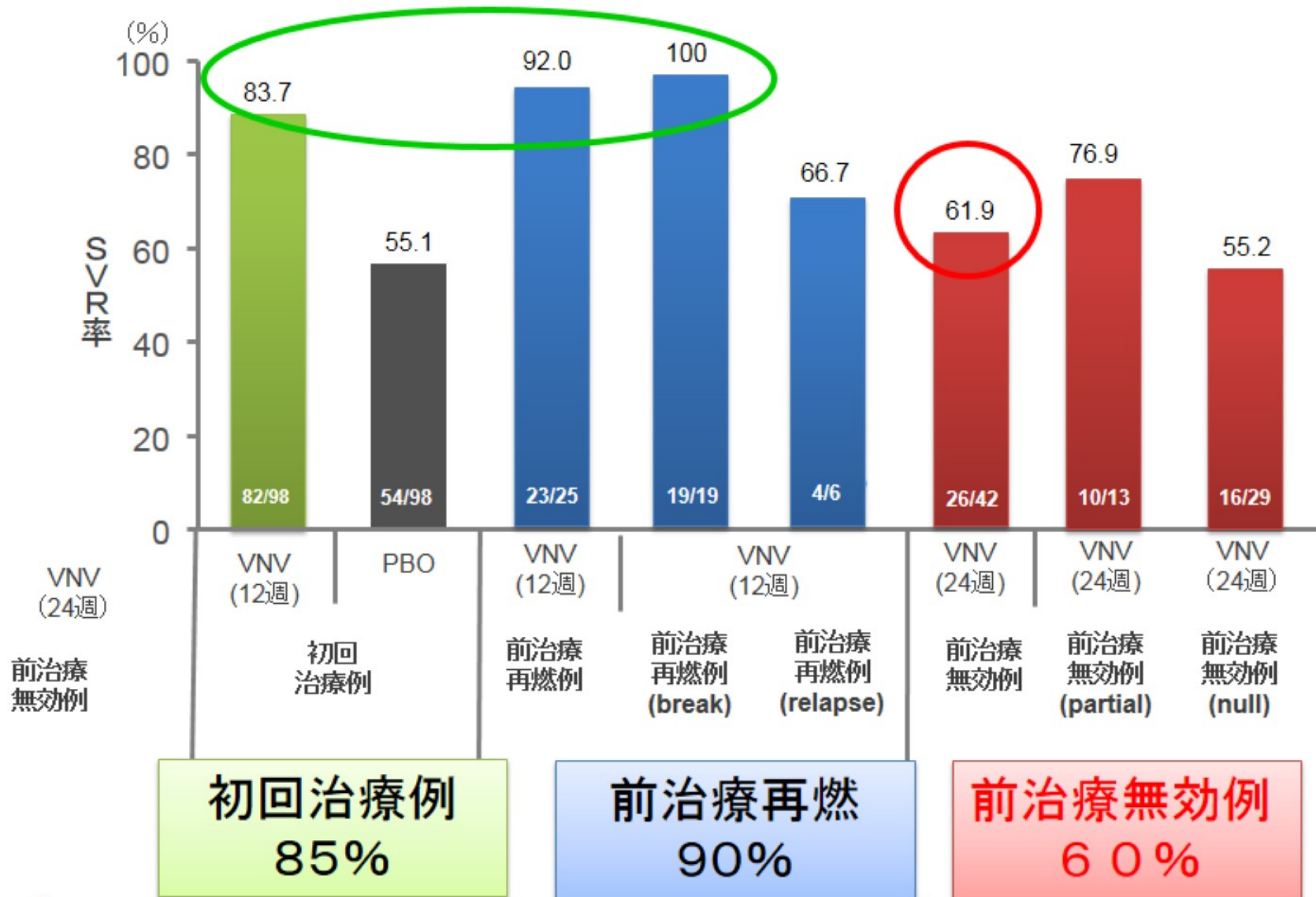
# 第二世代プロテアーゼ阻害剤:シメプレビル

## 副作用が低減:薬剤投与量が維持できる



# 第二世代プロテアーゼ阻害剤: バニプレビル

## 前治療無効例で更に高い効果



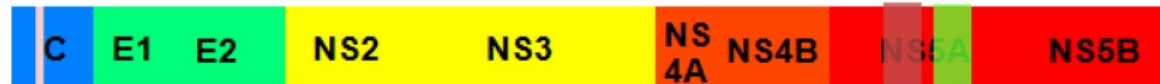
# PEG-IFN/RBV 治療のウイルス反応を決定するHCV・宿主遺伝子

HCV遺伝子型  
2a>2b>>1b

基本的なインターフェロン感受性  
RVR (HCV-RNA negative at week 4)

NS5A 2209-2248 (Interferon Sensitivity Determining Region)  
ISDR

HCV polyprotein



IL28B ≙ Core R70Q

NS5A 2334-2379 (IFN/RBV resistance-determining region)  
IRRDR

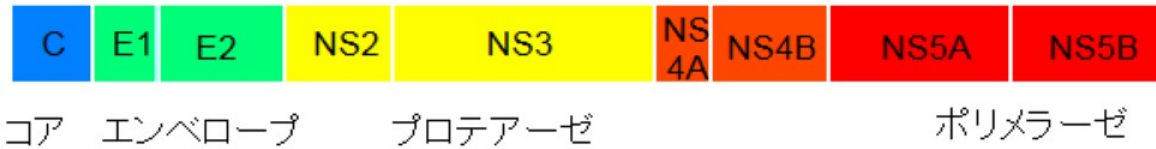
インターフェロン抵抗性

no EVR (12週でウイルス量低下が2log未満)  
non viral response (治療終了時にHCV陽性)  
IL28B遺伝子型と関連

詳細なインターフェロン感受性  
再燃  
SVR

# C型肝炎ウイルスの増殖

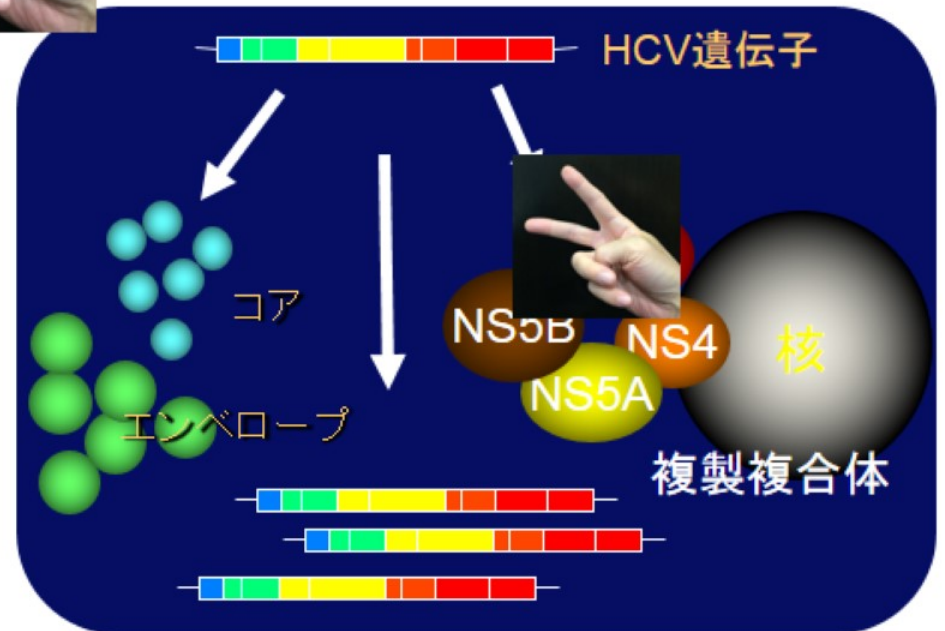
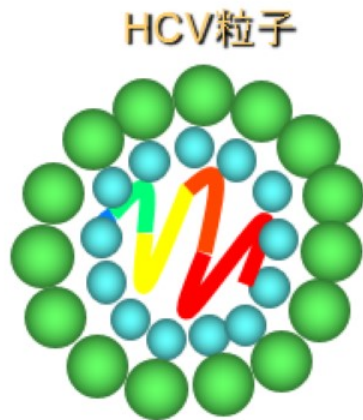
## HCV粒子を構成する蛋白



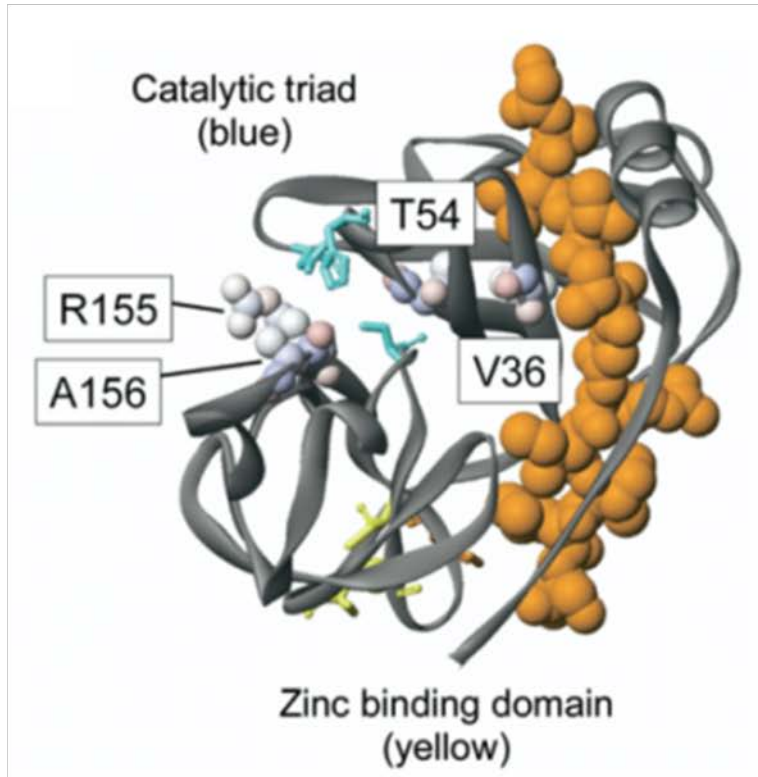
## ウイルスの増殖に必要な酵素



肝細胞



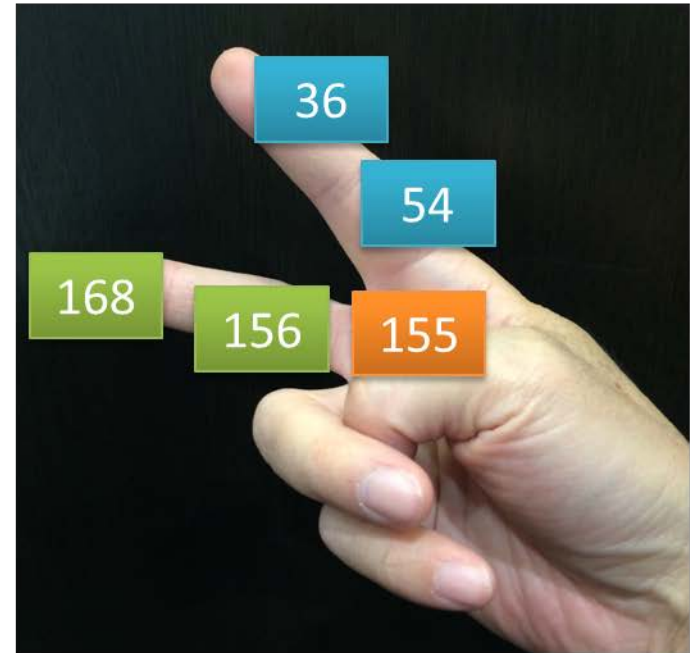
# NS3プロテアーゼ(チョコキ)の構造とプロテアーゼ阻害剤耐性変異



耐性変異



治療失敗



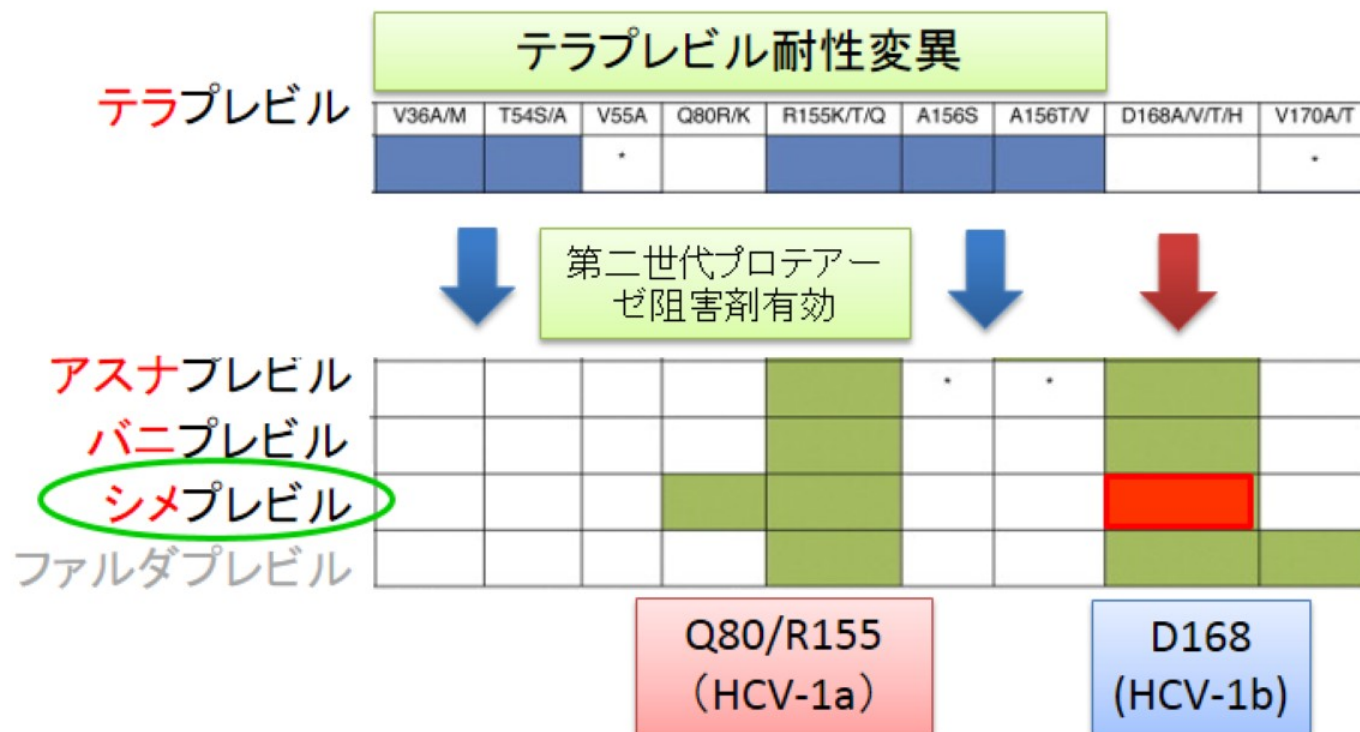
活性中心周辺のアミノ酸  
の変異



薬剤が活性中心に  
結合しにくくなる

ウイルスの増  
殖力は低下

# プロテアーゼ阻害剤に対するHCVの交差耐性変異



D168変異



第二世代プロテアーゼ阻害剤  
交差耐性



アサヒビール  
キリンビール  
サッポロビール  
サントリービール  
エビスビール



ウイルス治療薬（飲み薬）:

×××ビール(-vir)  
エンテカビール、  
アデホビール、テノホビール

テラプレビール  
シメプレビール  
アスナプレビール  
バニプレビール  
パリタプレビール  
グラツォプレビール

NS3 protease  
-previr  
プレビール

ダクラタスビール  
オムビタスビール  
サマタスビール  
レディパスビール  
エルバスビール

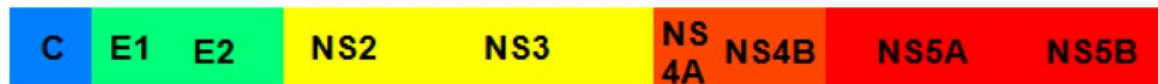
NS5A  
-asvir  
アスビール

ソフォスブビール  
ダサブビール  
ベクラブビール

NS5B polymerase  
-buvir  
ブビール

# DAAの分類と作用機序

HCV polyprotein



## プロテアーゼ阻害剤 (プレビル)

テラプレビル  
シメプレビル  
バニプレビル  
アスナプレビル  
パリタプレビル  
グラツォプレビル

## NS5A阻害剤 (アスビル)

ダクラタスビル  
オムビタスビル  
サマタスビル  
レディパスビル  
エルバスビル

## NS5B阻害剤 (ブビール)

### ポリメラーゼ阻害剤

ダサブビル  
ベクラブビル

### 核酸アナログ

ソフォスブビル

複製複合体形成を阻害

核酸合成酵素活性を阻害

HCV-RNAに取り込まれて伸張を阻害

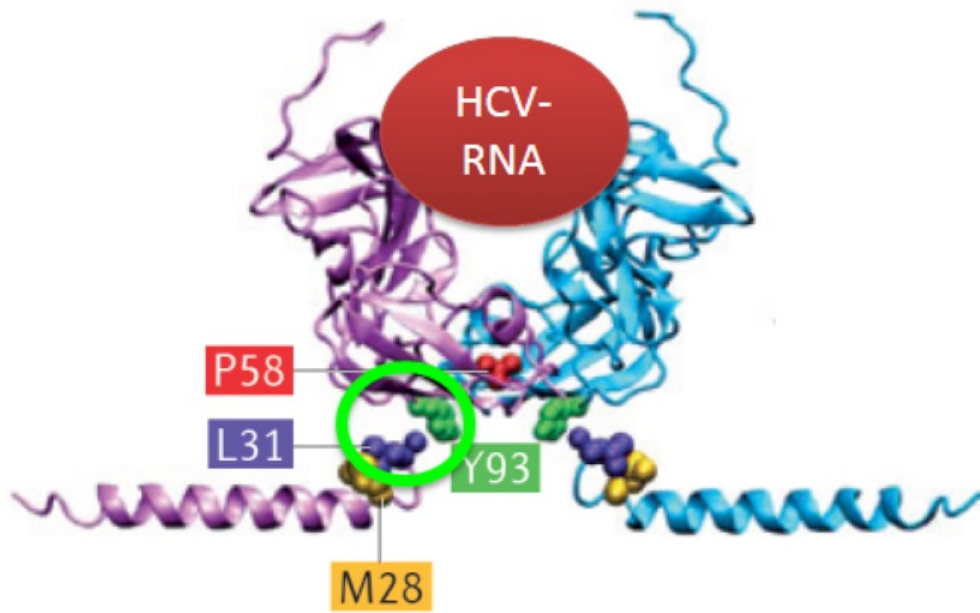
蛋白分解酵素活性を阻害

組み合わせは4つだけ

	プレビル	アスビル	ブビール
3/5A	○	○	
3/5B	○		○
5A/5B		○	○
3/5A/5B	○	○	○

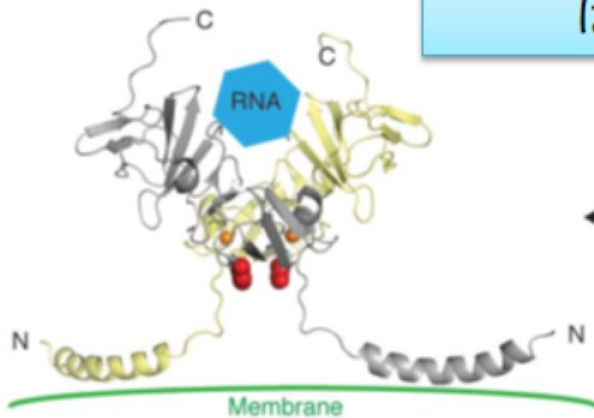
# NS5A蛋白(パー)の立体構造とダクラタスビル耐性変異部位

c



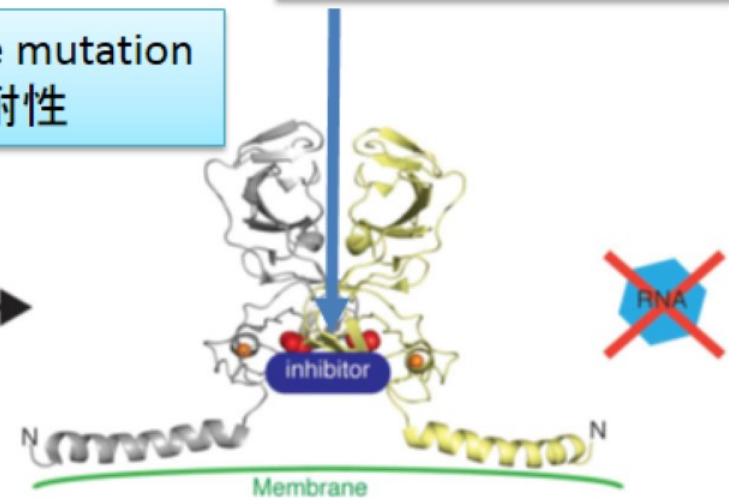
ダクラタスビル

31/93のdouble mutation  
は高度耐性



inhibitor

RNA



# C型肝炎ウイルスの増殖

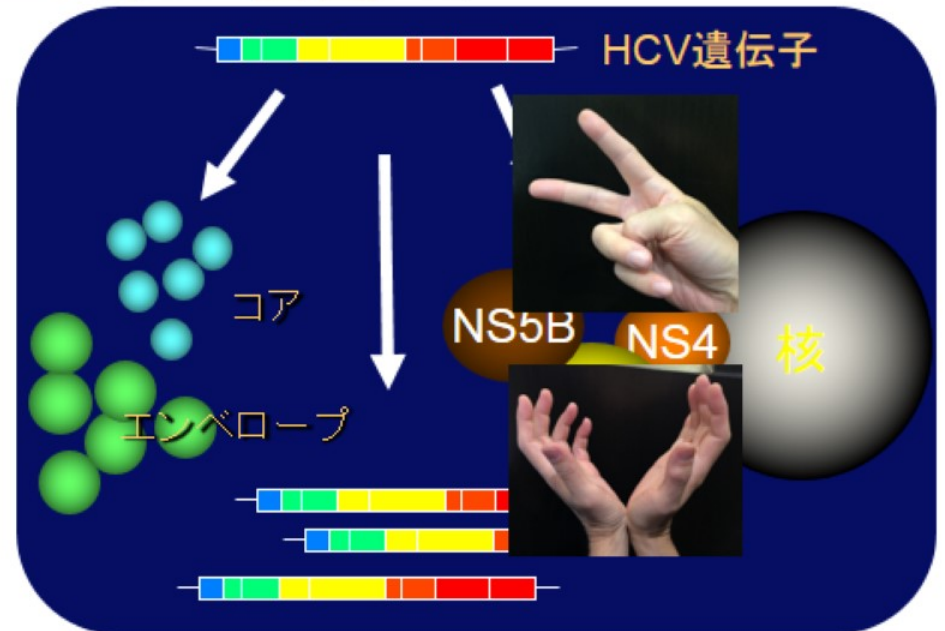
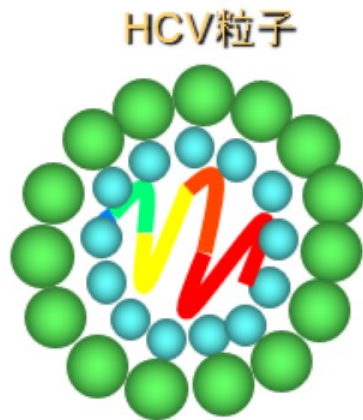
## HCV粒子を構成する蛋白



## ウイルスの増殖に必要な酵素



肝細胞



# ダクラ/アスナ 国内第2相試験: 治療前後の耐性変異株

症例番号	治療群	治療前の検査	
		NS3領域	NS5A領域
1	Null response		Y93H/Y
2	Null response		Y93H/Y
3	Null response		Y93H
4	不適格未治療		Y93H/Y
5	不適格未治療		Y93H/Y
6	不適格未治療		L31 M/L, Y93H/Y
7	不適格未治療		Y93H/Y
8	不耐容		Y93H
9	不適格未治療		Y93H/Y
10	不適格未治療		Y93H
11	不適格未治療		
12	不適格未治療		



治療後の検査		抗ウイルス効果
NS3領域	NS5A領域	
		SVR
		SVR
		SVR
		SVR
		SVR
D168A	L31 M, Y93H	Breakthrough
D168V	L31 M, Y93H	Breakthrough
D168V	L31 M, Y93H	Breakthrough
D168A	L31 M, Y93H	再燃
D168V/E	L31 V/M, Y93H	再燃
D168V/D	L31 M, Y93H	再燃
D168V	L31 V/M, Y93H	再燃

93

低度耐性

168    93    31

高度・多剤耐性

NS3 D168変異: 多剤耐性化  
プロテアーゼ阻害剤にも耐性化



NS3 168変異は15%残存 (1/7)  
NS5A 31/93変異は85%残存 (6/7)

# Analysis of HCV Resistance Variants in a Phase 3 Trial of Daclatasvir Combined With Asunaprevir for Japanese Patients With Genotype 1b Infection

McPhee F,<sup>1</sup> Toyota J,<sup>2</sup> Chayama K,<sup>3</sup> Miyagoshi H,<sup>4</sup> Tamura E,<sup>4</sup> Ishikawa H,<sup>4</sup> Hughes EA,<sup>3</sup> Hernandez D,<sup>1</sup> Kumada H<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT; <sup>2</sup>Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo, Japan; <sup>3</sup>Hiroshima University, Hiroshima, Japan; <sup>4</sup>Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ; <sup>5</sup>Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

Fiona

Figure 6. Baseline NSSA Polymorphisms in Patients With or Without SVR

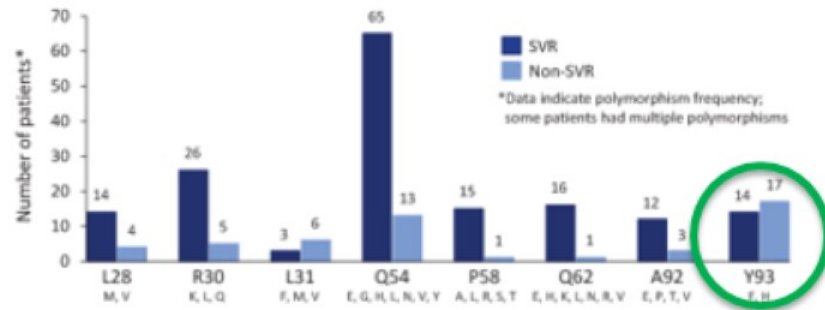


Figure 4. Baseline and Treatment-Emergent NSSA Polymorphisms in Patients Without SVR

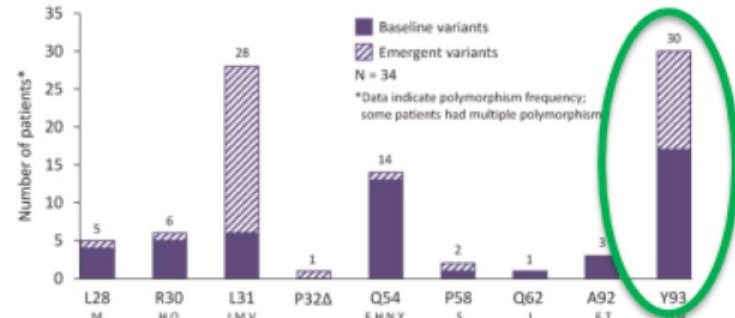


Figure 7. Baseline and Treatment-Emergent NS3 Polymorphisms in Patients Without SVR

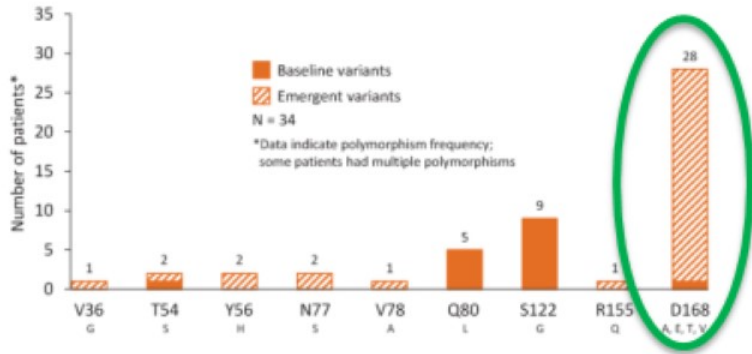


Figure 10. Posttreatment NSSA and NS3 Variant Combinations in Patients Without SVR

Ineligible/Intolerant			Nonresponders		
NSSA	+	NS3	NSSA	+	NS3
4	L31-Y93	D168	4	L31-Y93	D168
1	L31-Y93	D168-Q80	1	L31-Y93	D168-Q80
1	L31-Y93	D168-Q80-N77	1	L31-Y93	D168-Y56
1	L31-Y93	-	1	L31-Y93	N77-S122-R155
2	L31-Y93-Q54	D168	1	L31-Y93-Q54	D168
1	L31-Y93-Q54	D168-V36-T54-Q80	4	L31-Y93-Q54	D168-S122
1	L31-Y93-Q54	-	1	L31-Y93-Q54	D168-S122-Q80-Y56
1	L31-Y93-R30-P58	D168	1	L31-Y93-Q54	D168-V78
1	L31-Y93-Q54-A92	D168	1	L31-Y93-Q54	D168
1	L31-Y93-L28-R30	D168-S122	1	P32Δ	D168
1	L31	T54	1	L28-R30-Y93	D168
1	L28-R30	S122	1	L28-R30-Y93-Q54	D168
1	L28-R30-Y93	S122	1	L28-R30-Y93-Q54	D168

14% (31/221) で治療前から Y93変異

多剤耐性化

Y93変異あり 55% (17/31)  
Y93変異なし 7% (13/191)



# 耐性HCVのレスキュー治療 (IFN-alpha不応・不能)

HCV polyprotein C E1 E2 NS2 NS3 NS4A NS4B NS5A NS5B

プロテアーゼ阻害剤  
(プレビル)

- テラプレビル
- シメプレビル
- バニプレビル
- アスナプレビル
- パリタプレビル
- グラツォプレビル

NS5A阻害剤  
(アスビル)

- ダクラタスビル
- レディパスビル
- オムビタスビル
- エルバスビル

NS5B阻害剤 (ブビール)

ポリメラーゼ阻害剤  
ダサブビール  
ベクラブビール

核酸アナログ  
ソフォスブビール

キードラッグ

プレビル

アスビル

ブビール

SMV  
失敗例

シメプレビル (PI)  
耐性

~~1/8~~

○

○

自然に  
存在

ダクラタスビル  
耐性

○

~~9~~

○

ASV/DCV  
Y93ありのSMV  
失敗例

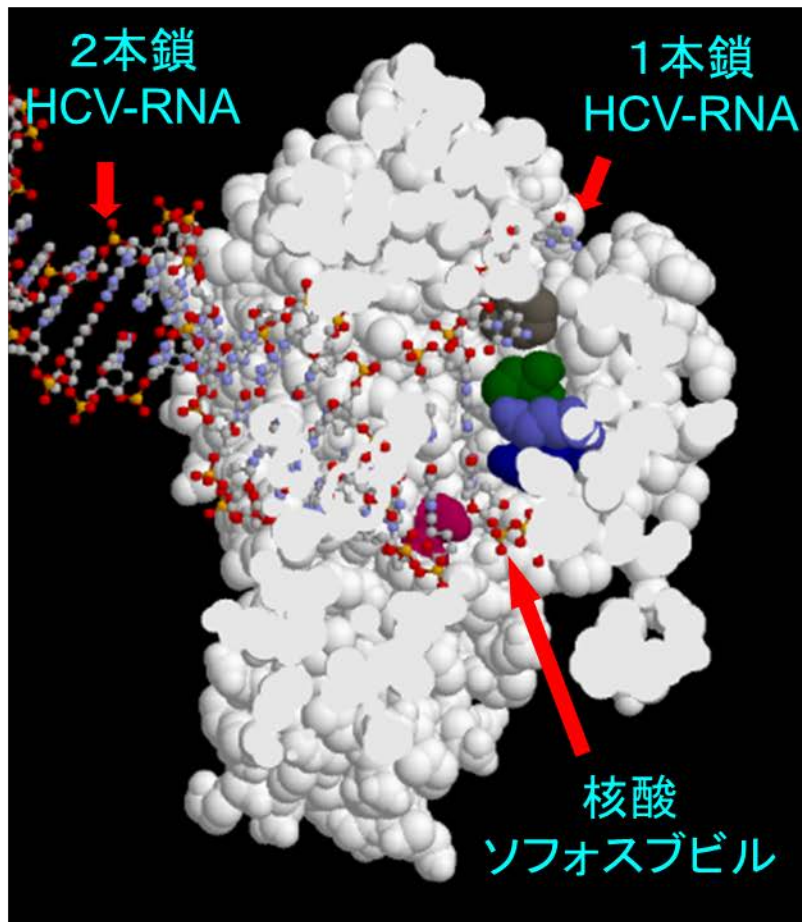
シメプレビル (PI)  
ダクラタスビル  
耐性

~~1/8~~

~~93/31~~

○

NS5Bポリメラーゼー(ぐー)阻害剤 核酸アナログ:ソフォスブビル



エンテカビルと同様にウイルス  
遺伝子自体に取り込まれて核酸鎖の伸張反応を停止  
“chain terminator”

**TERMINATE HCV**

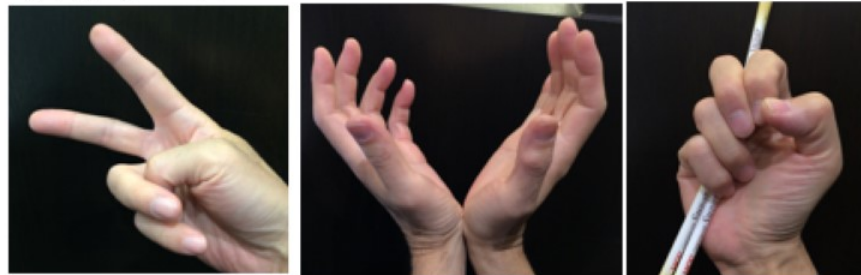
HCVを“最終処理”  
C型肝炎を“終結”

# C型肝炎ウイルスの増殖

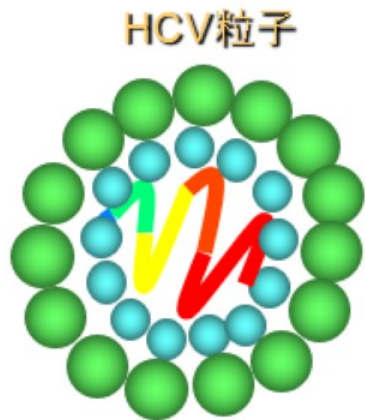
## HCV粒子を構成する蛋白



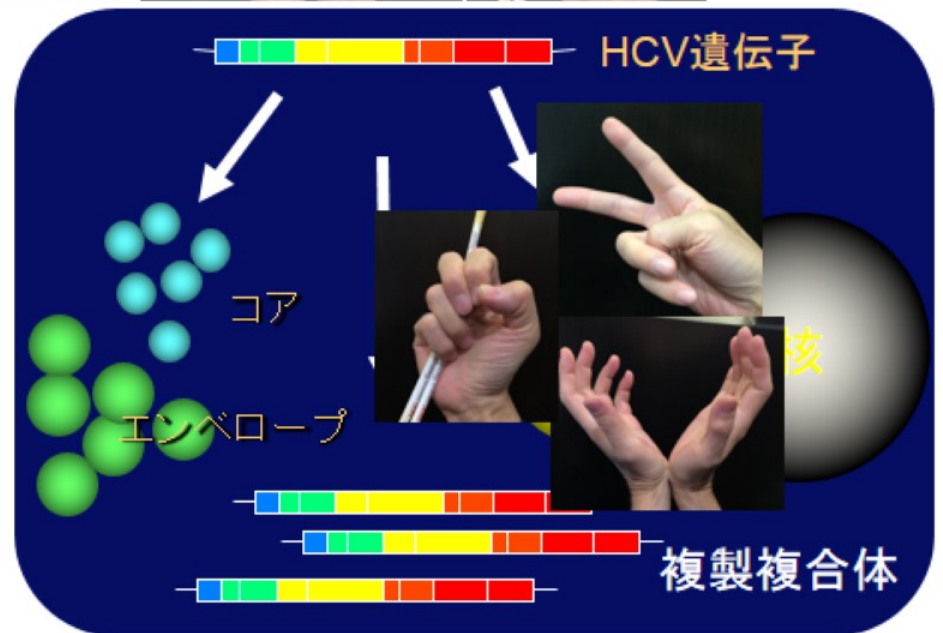
## ウイルスの増殖に必要な酵素



肝細胞



HCV粒子



ORIGINAL ARTICLE

# Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection

**Table 2. Response during and after Treatment.**

Response	12-Wk Regimen		24-Wk Regimen	
	LDV-SOF (N=214)	LDV-SOF + RBV (N=217)	LDV-SOF (N=217)	LDV-SOF + RBV (N=217)
HCV RNA <25 IU/ml				
During treatment — no. (total no. (%))*				
At week 2	174 (215) (82)	181 (217) (83)	178 (216) (83)	180 (217) (83)
At week 4	213 (215) (100)	215 (217) (99)	216 (216) (100)	217 (217) (100)
At week 12	213 (215) (100)	214 (214) (100)	213 (214) (99)	216 (216) (100)
After and of treatment — no. (%)				
At week 4	211 (99)	211 (98)	215 (99)	215 (99)
At week 12	211 (99)	211 (99)	212 (98)	215 (99)
Virologic failure during treatment — no.				
	0	0	1	0
Relapse — no.				
	1	0	1	0
Lost to follow-up — no.				
	2	4	2	2
Withdraw consent — no.				
	0	2	1	0

**Table 2. Response during and after Treatment.**

Response	LDV-SOF for 8 Wk (N=215)	LDV-SOF + RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
	HCV RNA <25 IU/ml		
During treatment period — no. (total no. (%))*			
At wk 2	190 (215) (88)	195 (216) (90)	197 (216) (91)
At wk 4	215 (215) (100)	213 (215) (99)	216 (216) (100)
After and of treatment — no. (%)			
At wk 4	207 (95)	205 (95)	208 (96)
At wk 12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
Virologic failure during treatment — no.			
	0	0	0
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no. (%)			
	11 (5)	9 (4)	7 (3)
Lost to follow-up — no.			
	1	5	7
Withdraw consent — no.			
	1	1	0

**Table 2. Response during and after Treatment.**

Response	12-Wk Regimen		24-Wk Regimen	
	LDV-SOF (N=108)	LDV-SOF + RBV (N=111)	LDV-SOF (N=109)	LDV-SOF + RBV (N=111)
HCV RNA <25 IU/ml				
During treatment				
At 2 wk	89 (82)	92 (83)	89 (82)	93 (84)
At 4 wk	109 (100)	110 (99)	108 (99)	110 (99)
At end of treatment	108 (99)*	111 (100)	109 (100)	110 (99)
After and of treatment				
At 4 wk	101 (94)	107 (96)	108 (100)	110 (99)
At 12 wk	102 (94)	107 (96)	108 (99)	110 (99)
Virologic breakthrough during treatment				
	0	0	0	1 (1)
Relapse				
	7 (6)	4 (4)	0	0

SVR 98%, non-SVR 2% (39/1926)  
 治療後 NS5A耐性 1.5% (29/1926)

24週治療 nonSVR 2/651 0.3%  
 (1b 1/156, 0.6%) 2400万円

12週治療 nonSVR 17/852 2.0%  
 (1b 4/224, 1.8%) 1200万円

8週治療 nonSVR 20/423 4.6%  
 (1b 3/87, 3.4%) 800万円

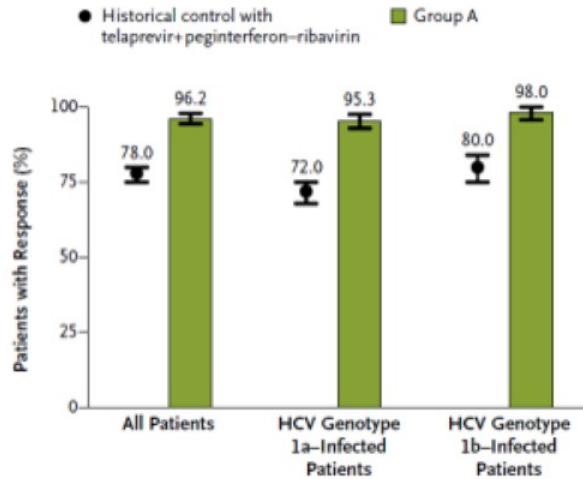
- 治療前NS5A耐性あり 15% (313/1926)  
 このうちの5%が耐性化 (17)
- 治療前NS5A耐性なし 85% (1613/1926)  
 このうち0.7%が耐性化 (12)  
 耐性化率はASV/DCVの1/10

前治療無効の肝硬変症例は24週治療推奨  
 HCV-RNA 6.7log以下では8週治療推奨  
 eGFR 30以下はデータなし

# 3D-RBV治療 (慢性肝炎・肝硬変CP-A) パリタプレビル(PRV:NS3) オムビタスビル(OBV:NS5A) ダサブビル (DSV:NS5B)

ORIGINAL ARTICLE

## Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin



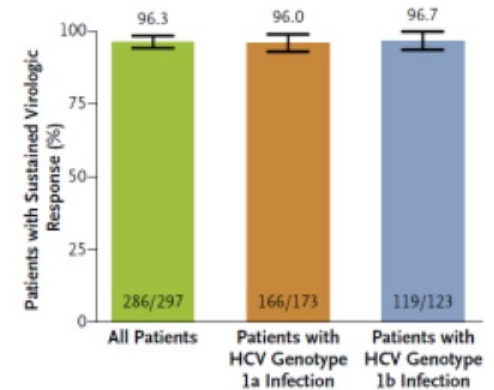
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HCV-1b relapse  
 7/274 2.5%

NS3 56/168  
 NS5A 93  
 NS5B 316/556

ORIGINAL ARTICLE

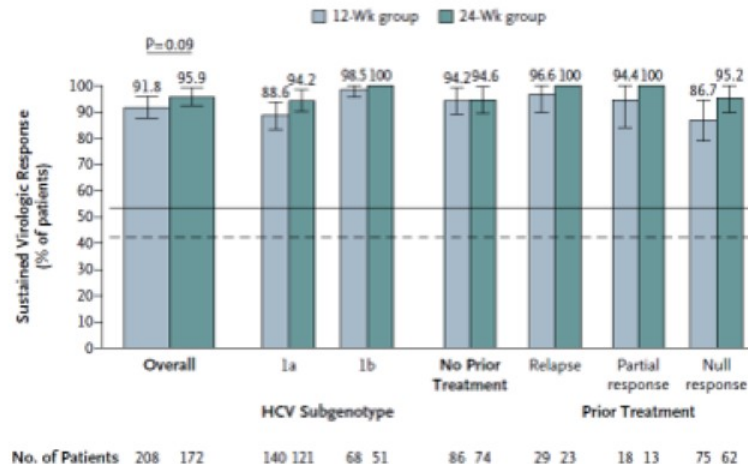
## Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin



ORIGINAL ARTICLE

## ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis

CP-A SVR 99% 118/119  
 12w 67/68  
 24w 51/51



## 慢性肝炎・肝硬変CP-A

(初回治療例/ PegIFN/RBV再燃例)

	CH	(LC)
● レディパス・ソフォスブ	12w	(12w)
● パリタプレ・オムビタス・ダサブ	12w	(リバ12w)
● シメプレ・ソフォスブ	12w	(24w)

(PegIFN/RBV無効例)

● レディパス・ソフォスブ	12w	(24w or リバ12w)
● パリタプレ・オムビタス・ダサブ	12w	(リバ12w)
● シメプレ・ソフォスブ	12w	(24w)

(PegIFN/RBV/PI失敗例)

● レディパス・ソフォスブ	12w	(24w or リバ12w)
---------------	-----	----------------

## 肝硬変CP-B/C

● レディパス・ソフォスブ (・リバビリン)	(24w)
------------------------	-------