


わが国のC型慢性肝炎治療の将来の展望

—全症例の治癒を目指して—



虎の門病院肝臓センター
熊田博光

C型慢性肝炎の治療変遷

—— 1979年 NANB慢性肝炎に肝機能改善薬としてSNMCの承認

—— 1984年 NANB肝炎に肝機能改善薬としてウルソの承認

—— 1992年 インターフェロン療法6ヶ月承認

—— 2001年 イントロンA+リバビリン併用療法6ヶ月承認

—— 2003年 ペグインターフェロン(ペガシス)単独療法
1年承認

2004年 Genotype 1b、高ウイルス量症例の
ペグインターフェロン+リバビリン療法1年承認

—— 2009年 1b高ウイルスのβ-
インターフェロン+リバビリンの承認

2011年 Telaprevir承認

最終目標は全症例治癒

C型慢性肝炎に対する治療の現状と将来

治癒目的

発癌予防目的

インターフェロン単独療法

インターフェロン・リバビリン併用療法

インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ
阻害剤併用療法(近い将来)

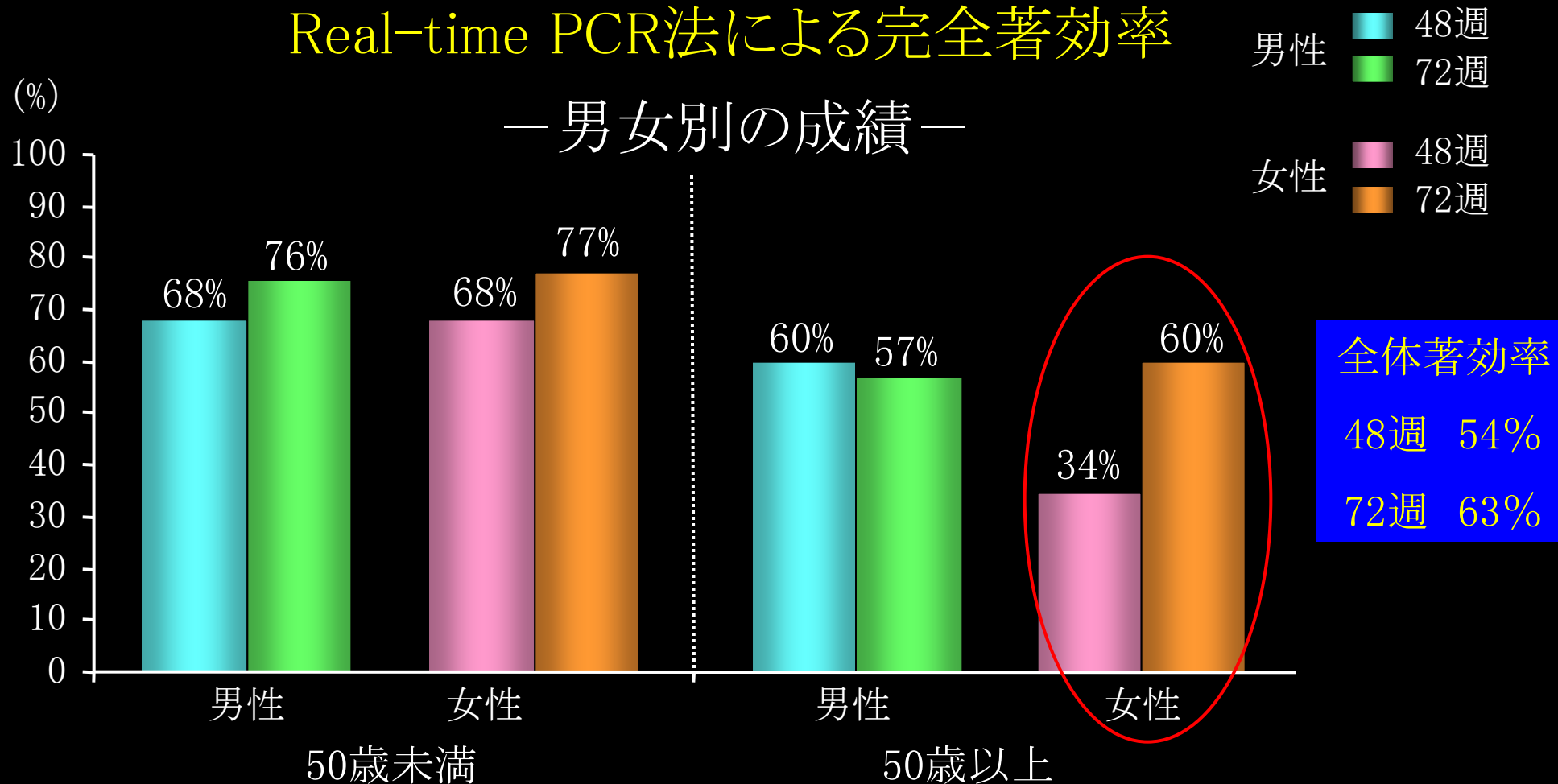
インターフェロン
少量長期療法

肝庇護療法
ウルソ
SNMC
瀉血

Genotype 1b高ウイルス症例に対するPeg-IFN+Ribavirin併用療法

N=756

Real-time PCR法による完全著効率

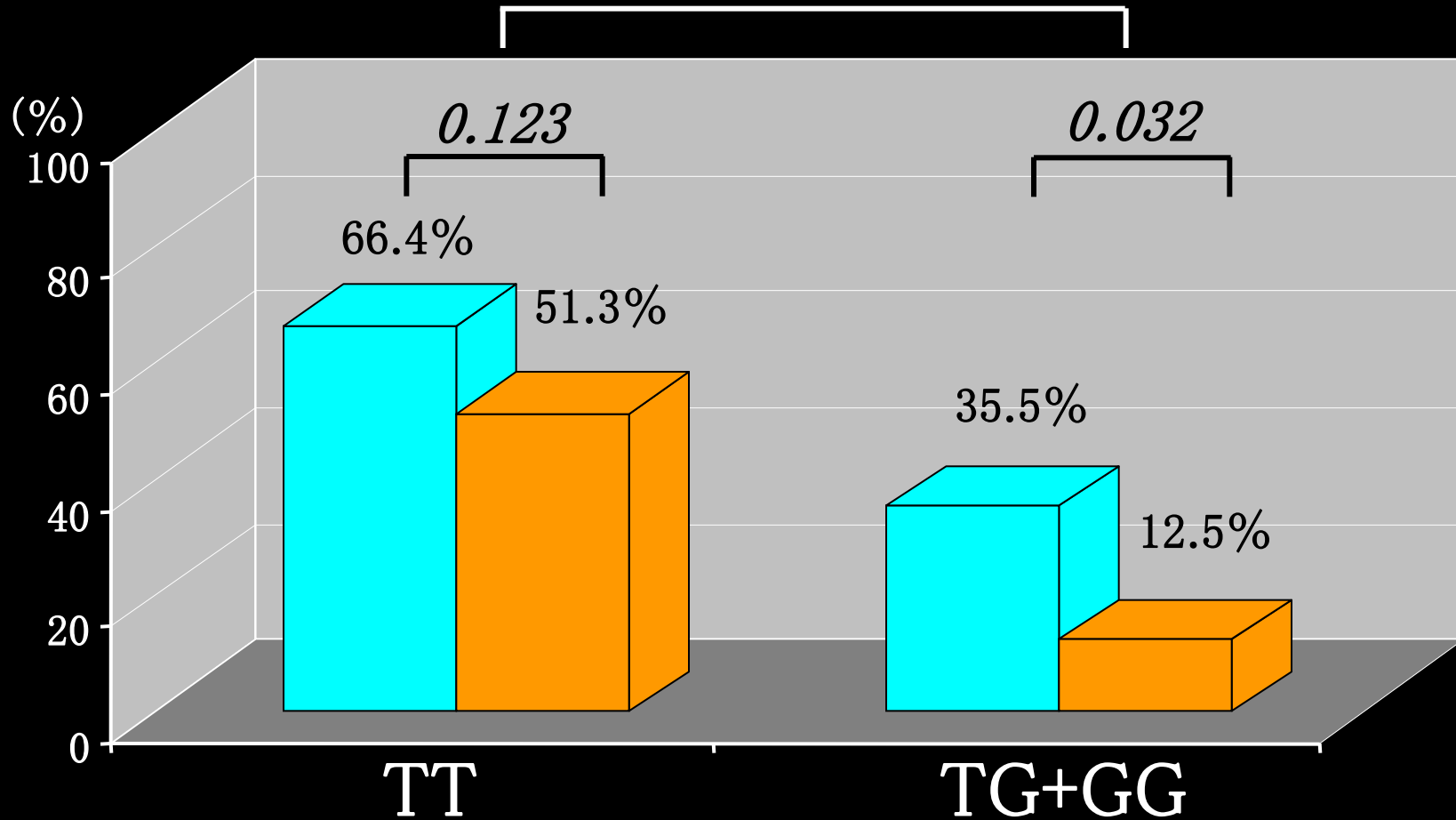


Peg-IFN+Ribavirin併用療法の72週間投与は48週間投与の治療効果不良の50歳以上の女性でも60%と高率であった。

1b・高ウイルス量でPeg-IFN+Ribavirin併用療法48W完遂例におけるIL-28B (rs 8099917) 及びCore変異からみたSVR率

■ 70 wild ■ 70 mutant

$P=4.082 \times 10^{-7}$



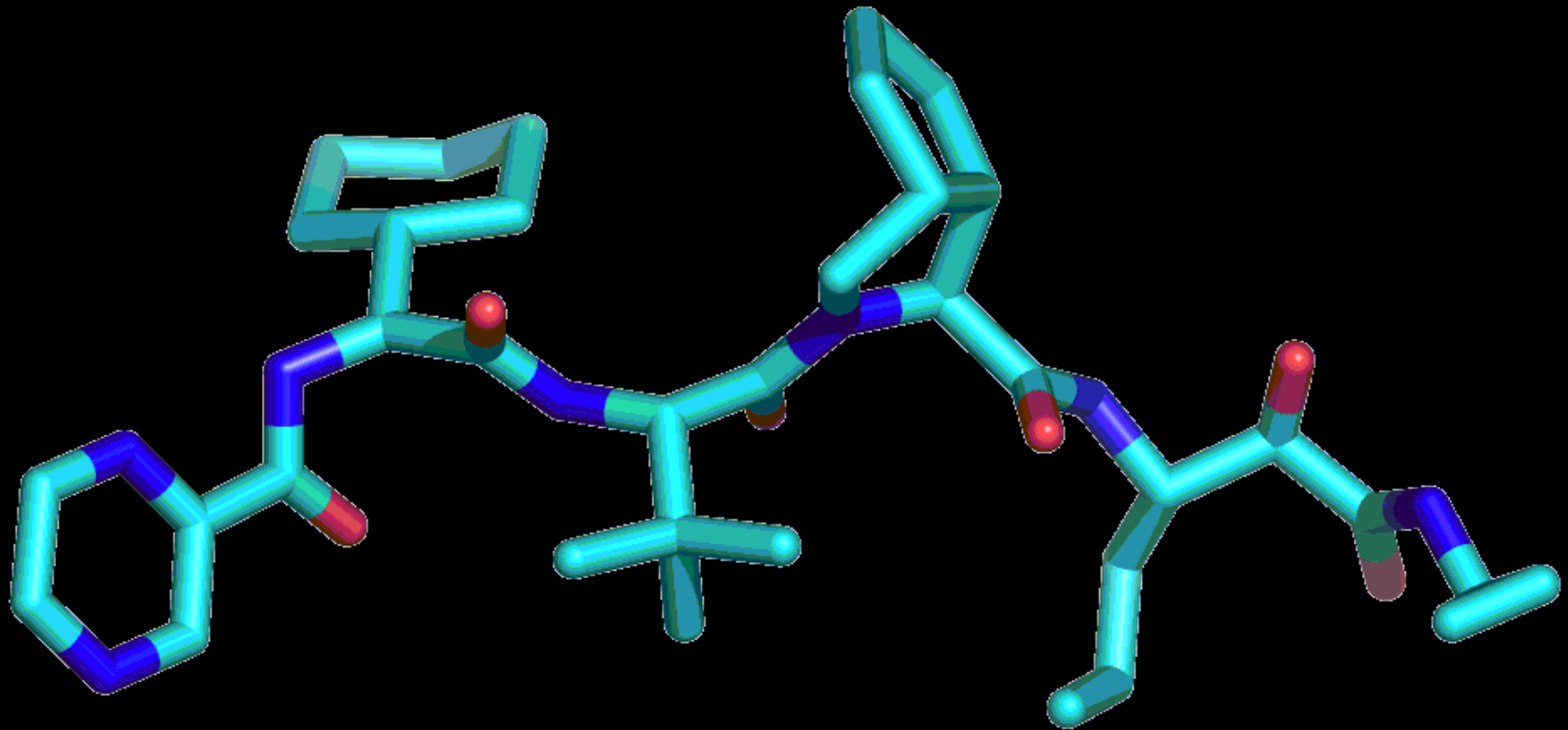
PEG/RBV併用療法の治療効果に寄与する因子 (多変量解析)

Variable	P	OR		95% CI
Age	0.00014	0.56	0.41	- 0.75
rs8099917	0.0013	0.27	0.12	- 0.59
Core70 mutation	0.018	0.43	0.21	- 0.87
Log viral load	0.046	0.52	0.28	- 0.96

PEG-IFN+Ribavirin併用療法の治療効果に寄与する因子は、年齢が最も強く、次いでIL-28B のSNP、Core aa70の置換であった

難治例(1型高ウイルス量症例)の治療効果を
さらに高めるための次なる治療は？

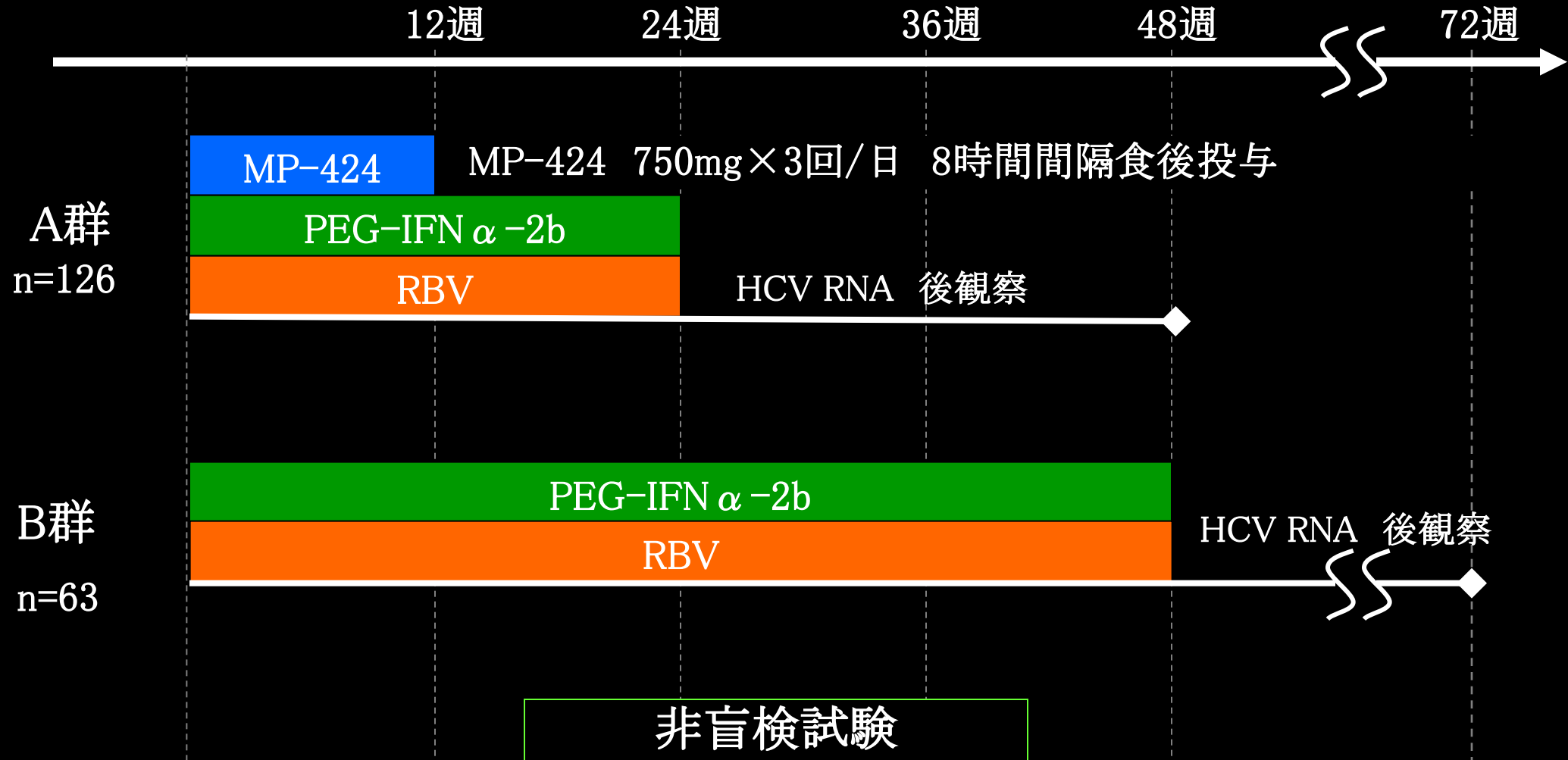
Telaprevir (MP-424/テラビック)
NS3-4A プロテアーゼ阻害剤



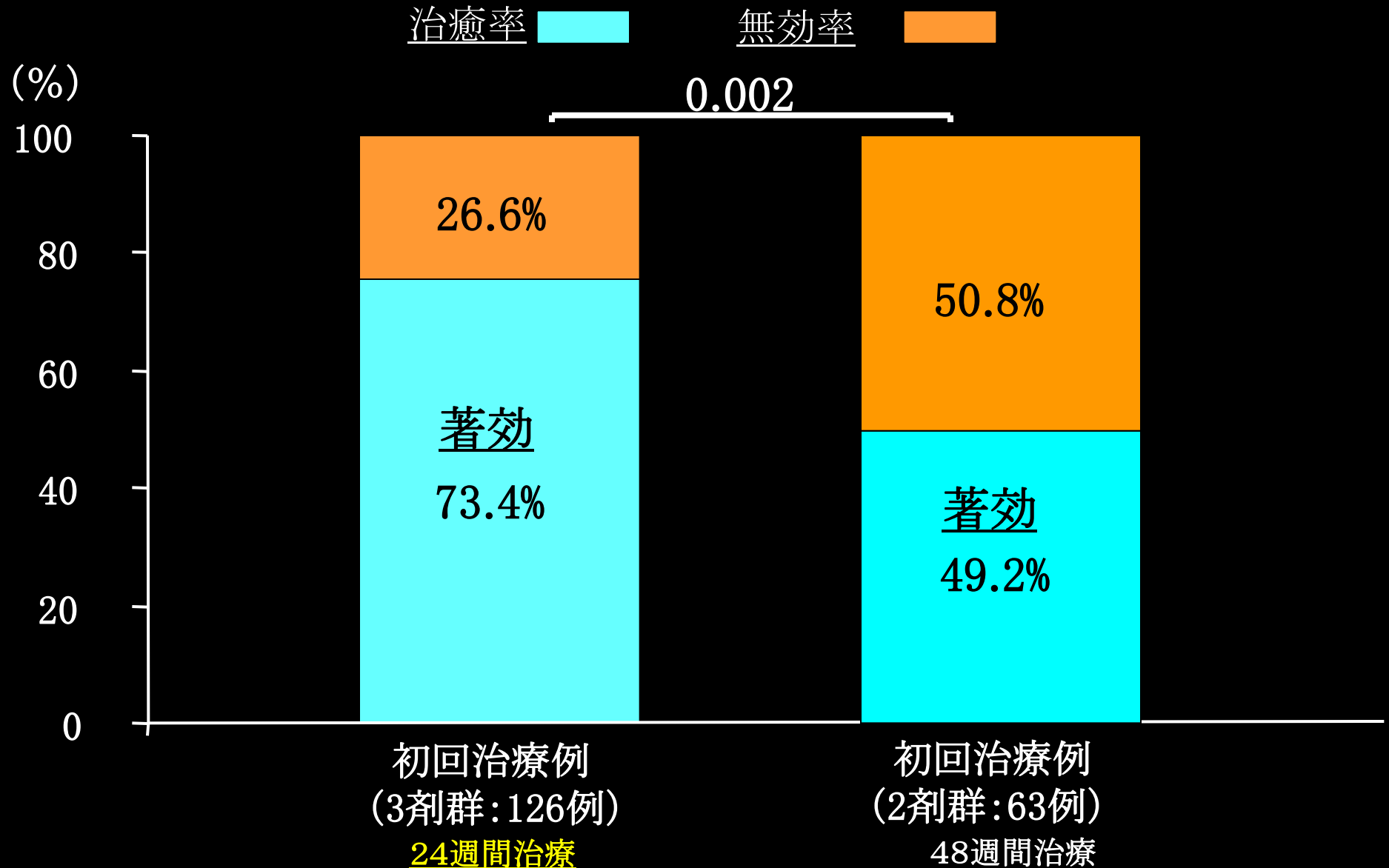
Mol. Wt.: 679.85

日本の治験成績(第Ⅲ相試験) 初回治療例の治験デザイン

ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え) 及びリバビリンとの併用試験



PEG-IFN+RBV2剤併用療法とPEG-IFN+RBV+ Telaprevir 3剤併用療法の治療成績の比較 (全国症例)



対 象

虎の門病院にてC型慢性肝炎(初回治療例)を対象にした
プロテアーゼの第Ⅲ相試験を開始した24症例の背景

性別 男性:女性 11例:13例

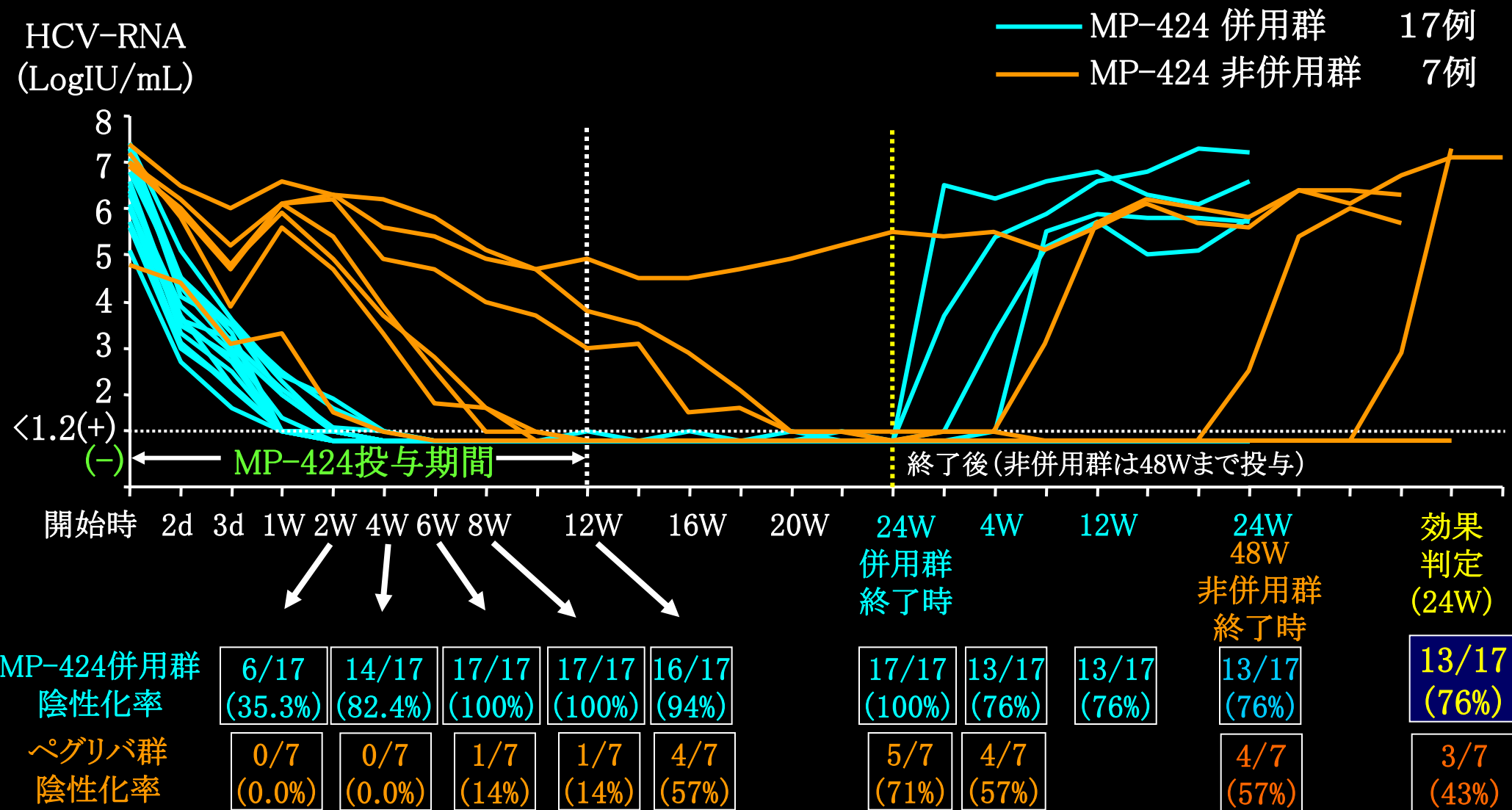
年齢(中央値) 23~63歳(55歳)

ウイルス量(中央値)
(Taqman法) 4.8~7.4Log IU/mL (6.6Log IU/mL)

割付群 { プロテアーゼ併用群:17例
プロテアーゼ非併用群:7例

PEG-IFN+RBV2剤併用療法とPEG-IFN+RBV+ Telaprevir
3剤併用療法のウイルス動態の比較と治療効果

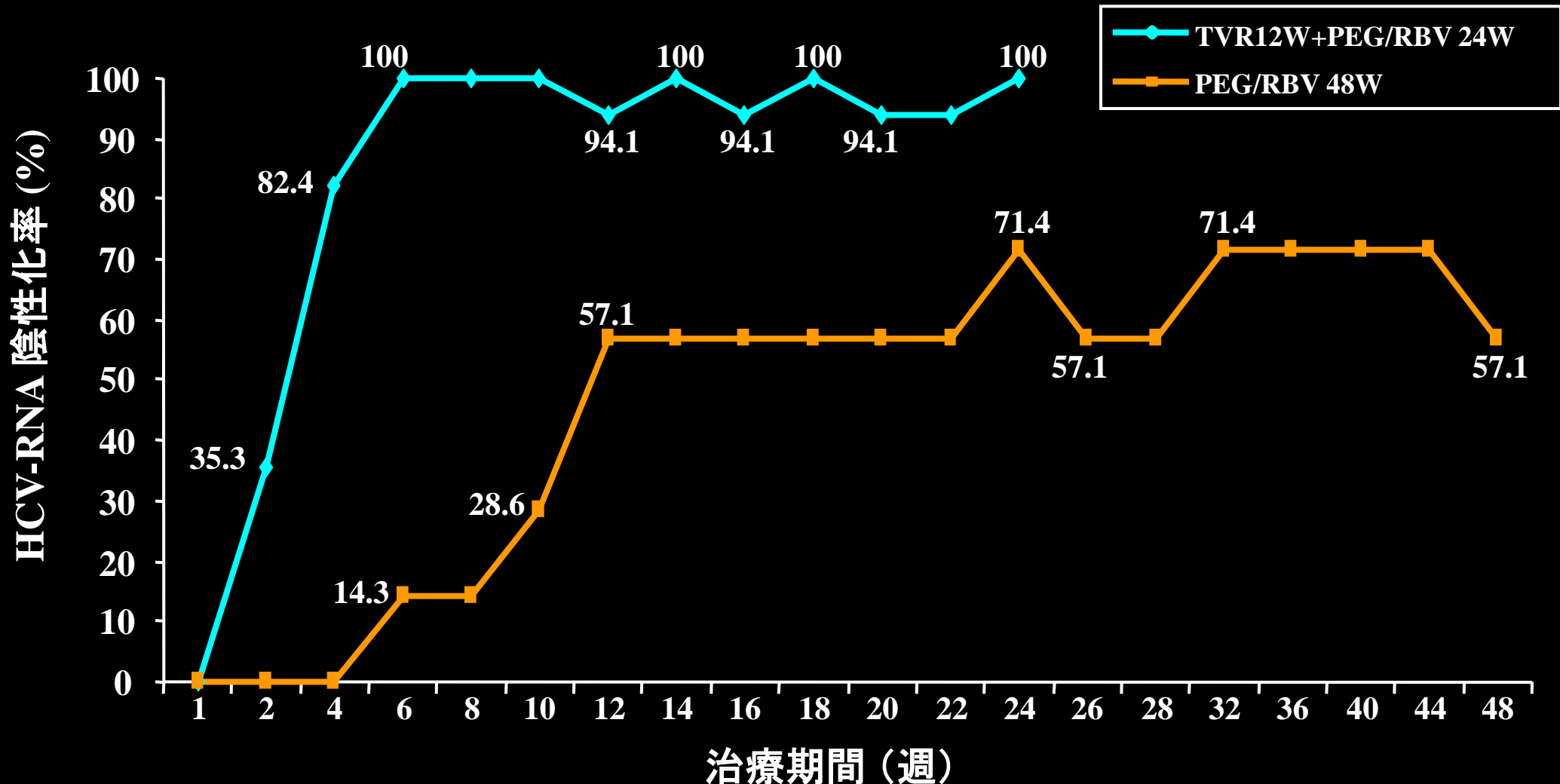
虎の門病院にてC型慢性肝炎(初回治療例)を対象にしたMP-424の第Ⅲ相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移



ジェノタイプ 1 のプロテアーゼ併用24週間療法は、治療効果が高く、将来最先端の治療となる。

治療例全経過のウイルス動態の検討

初回治療におけるPEG/RBV/TVR併用群(24週間投与)と
PEG/RBV併用群(48週間投与)の経時的RNA陰性化率



PEG-IFN+RBV+ Telaprevir 3剤併用療法は
PEG-IFN+RBV 2剤併用療法に比し
治療期間も短く、治療効果も高かった。

対 象

C型慢性肝炎(前治療再燃例)を対象としたプロテアーゼの
検証的試験を開始した29症例の背景

性別 男性:女性 18例:11例(62%:38%)

年齢(中央値) 44~65歳(56歳)

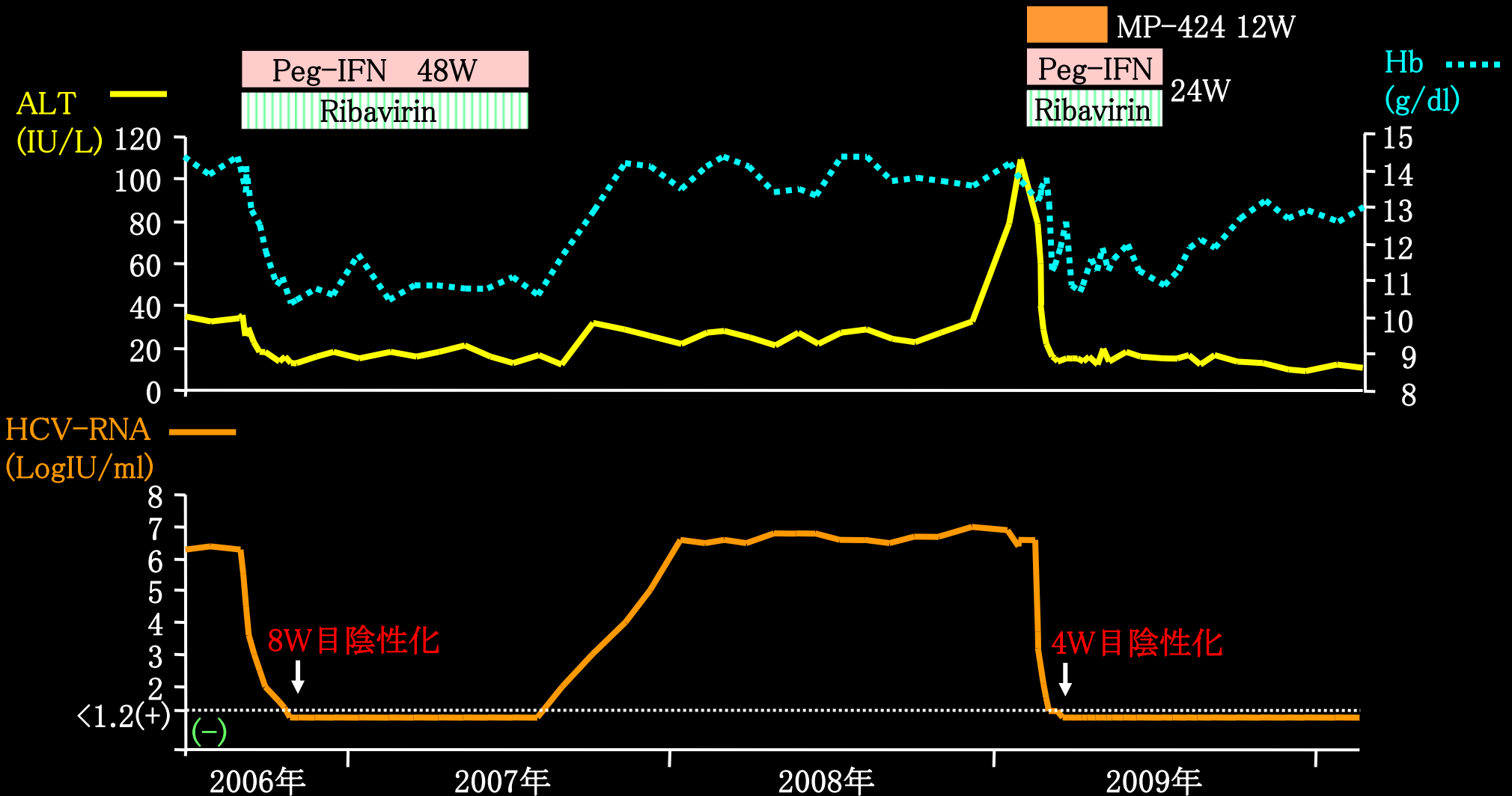
ウイルス量(中央値)
(Taqman法) 5.4~7.6Log IU/mL(6.8Log IU/mL)

前治療 { IFN単独:4例
IFN+Ribavirin:3例
Peg-IFN+Ribavirin:22例

C型慢性肝炎(前治療:Peg-IFN+Riba再燃例)に対する TelaprevirとPeg-IFN+Ribavirin併用により著効となった症例

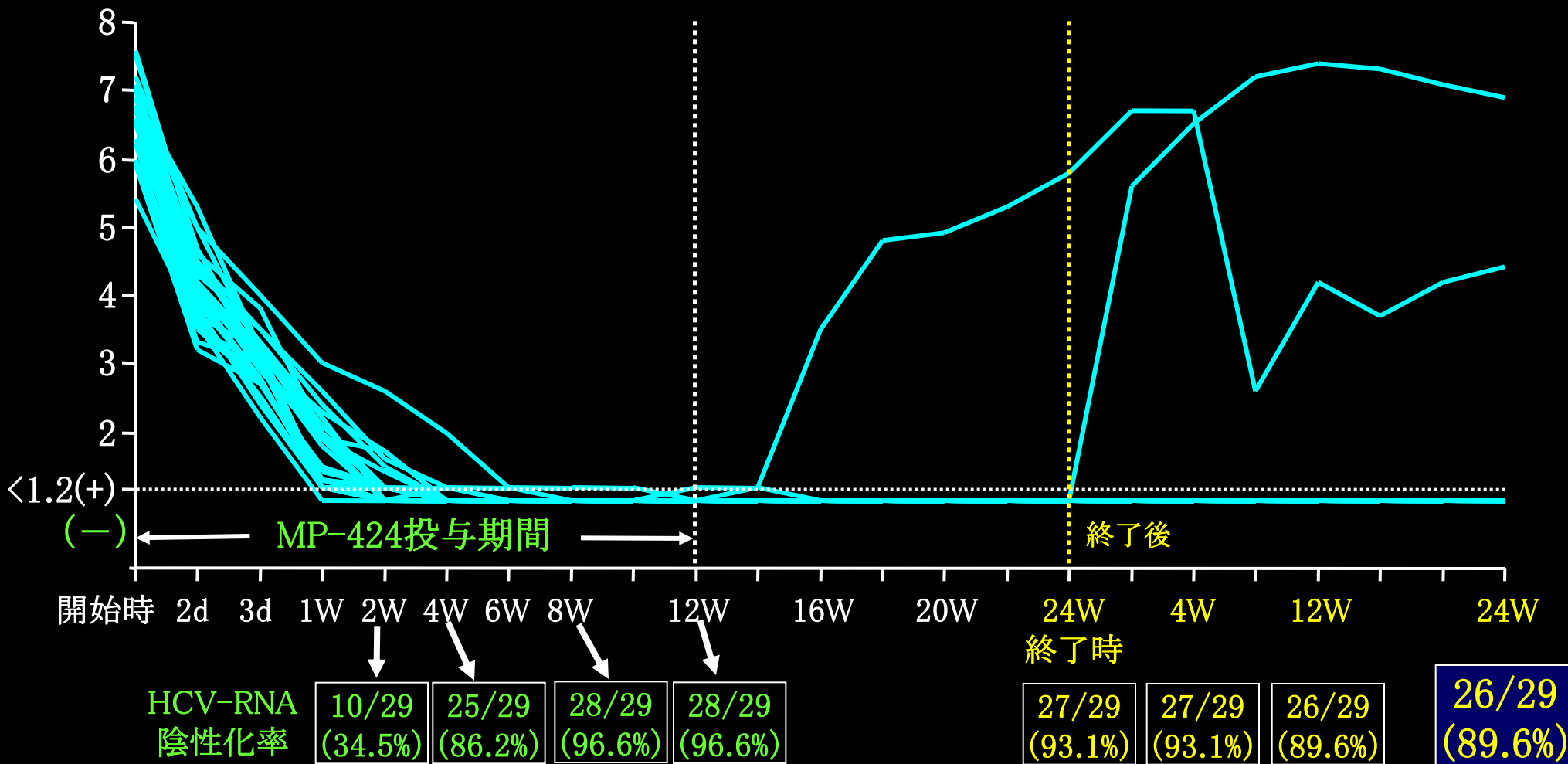
症例 58y F HCV genotype 1b

HCV Core aa70=M, aa91=M ISDR変異数: 0 IL-28B TT



虎の門病院にてC型慢性肝炎(前治療再燃例)を対象にしたMP-424の第Ⅲ相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移

HCV-RNA
(LogIU/mL)



前治療再燃例へのプロテアーゼ併用24週間療法は、治療効果が高く、約90%であった。

PEG-IFN+RBV再燃例へのPEG-IFN+RBV+
Telaprevir3者併用24週間治療の治癒率は、88%
と高くPEG-IFN+RBV再燃例は、ほぼ克服できた。

対 象

C型慢性肝炎 (Ribavirin併用治療無効例) を対象とした
プロテアーゼの検証的試験を開始した15症例の背景

性別 男性:女性 8例:7例 (53%:47%)

年齢(中央値) 40~65歳 (56歳)

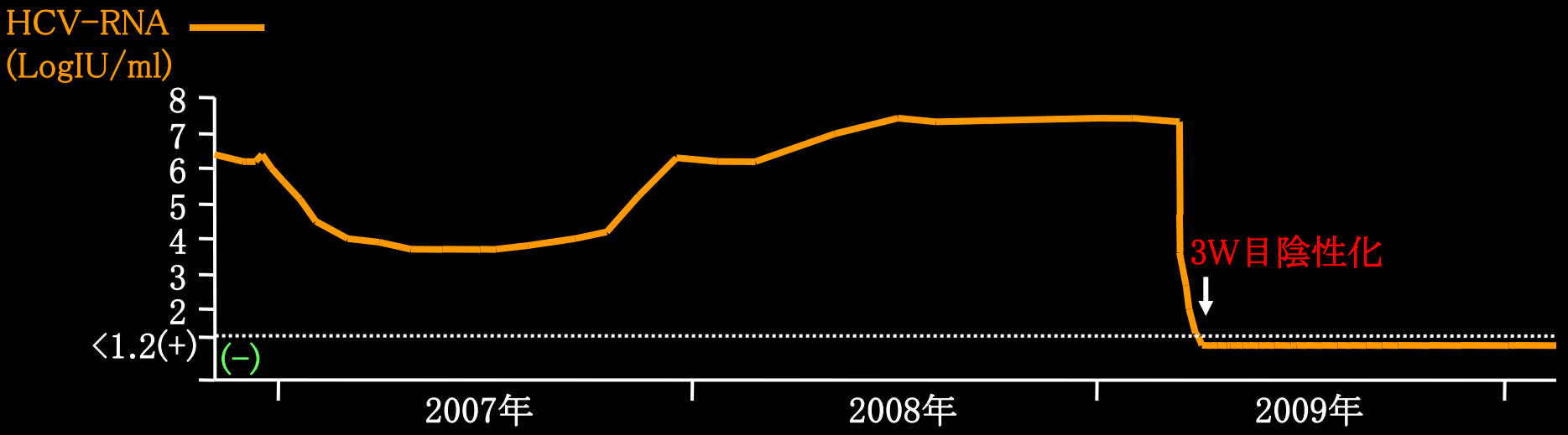
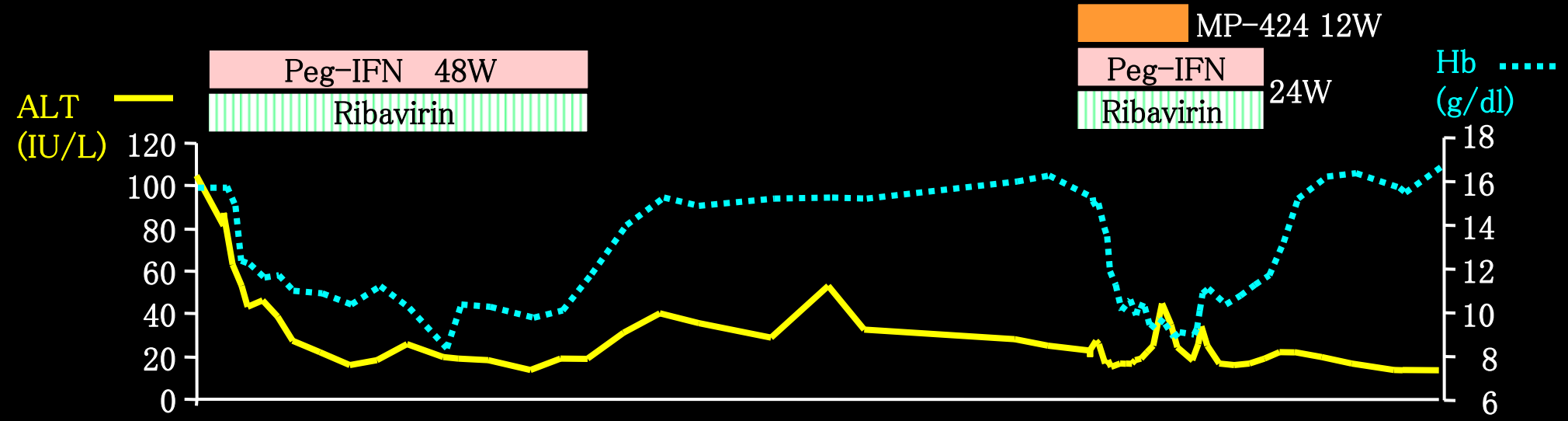
ウイルス量(中央値)
(Taqman法) 5.8~7.4Log IU/mL (6.6Log IU/mL)

前治療 { IFN+Ribavirin : 1例
Peg-IFN+Ribavirin : 14例

C型慢性肝炎(前治療:Peg-IFN+Riba無効例)に対する TelaprevirとPeg-IFN+Ribavirin併用投与により著効となった症例

症例 52y F HCV genotype 1b

HCV Core aa70=W, aa91=W ISDR変異数: 0 IL-28B TG



C型慢性肝炎 (Ribavirin併用治療無効例) を対象としたMP-424の 検証的試験を開始した15症例のHCV-RNAの経過

性別	年齢	IL28B	HCV Core			開始時 Hb	HCV-RNA (LogIU/ml)				MP-424	24W	治療成績
			aa70	aa91	ISDR		開始時	2W	4W	8W	終了 12W	治療 終了時	
1. 男	40	TG	M	W	1	14.1	6.4	1.2	1.2	(-)	1.2	(-)	再燃
2. 女	59	TG	W	W	0	13.5	6.3	1.2	(-)	(-)	3.9	4.3	再燃 ※1
3. 男	56	TG	M	M	0	16.3	6.6	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	再燃
4. 女	60	TG	M	M	2	14.0	6.4	1.2	(-)	(-)	(-)	2.1	再燃
5. 男	50	TT	W	W	1	14.8	6.6	1.2	1.2	(-)	(-)	(-)	著効
6. 男	48	TG	M	M	0	16.6	6.7	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	再燃
7. 女	52	TG	W	W	0	15.3	7.3	1.3	(-)	(-)	(-)	(-)	著効
8. 男	47	TG	M	M	0	15.1	7.2	1.8	(-)	(-)	(-)	3.8	再燃
9. 女	55	TG	M	M	0	12.6	7.4	3.0	2.2	3.0	4.2	6.9	無効
10. 女	63	TG	M	W	0	13.7	6.8	1.2	(-)	(-)	2.7	5.9	再燃 ※2
11. 女	61	GG	W	M	0	13.5	7.1	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	再燃
12. 男	50	TG	W	W	1	16.0	6.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	著効
13. 女	54	GG	M	M	0	13.2	5.8	1.8	1.3	1.2	3.2	中止	無効 ※3
14. 男	58	TG	判不	判不	判不	14.4	6.1	3.5	5.4	6.3	5.6	5.6	無効
15. 男	63	TG	W	M	1	16.4	7.0	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	著効

Ribavirin治療無効例 のプロテアーゼ併用24週間療法の治癒例は、Core70Wildのみだった。

虎の門病院でのPEG-IFN+RBV併用治療無効例への
PEG-IFN+RBV+ Telaprevir3者併用24週間治療の
治癒例は、Core70 Wildのみだった。

Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 3者併用療法が
メイン治療になると、治療効果に寄与する因子は？

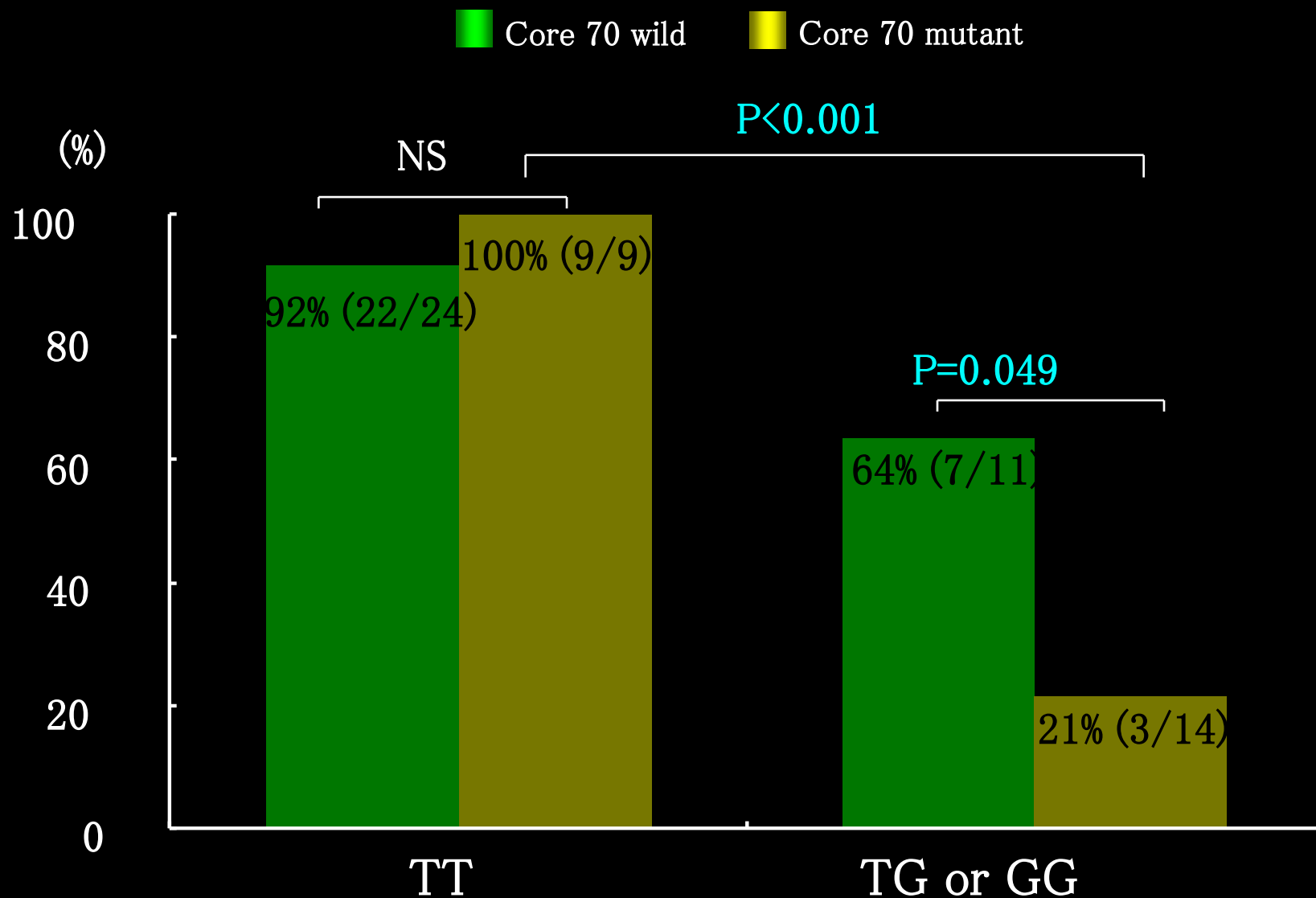
(*IL-28B* のSNPあるいはCore変異との関連は？)

Telaprevir(MP-424)+PEG-IFN/RBV24週併用療法

背景	N=61
年齢 (y)	23-65 (56)
性別 (M/F)	34/27
ALT (IU/L)	12-175 (39)
γ GT (IU/L)	9-229 (36)
Hb (g/dL)	12.5-16.6 (14.4)
血小板 ($\times 10^3$ 個/ μ L)	91-338 (178)
Ribavirin/体重 (mg/kg)	7.2-14.6 (11.5)
ウイルス因子	
HCV-RNA (logIU/mL)	5.1-7.6 (6.7)
Coreの変異	
aa 70 wild/mutant/ND	35/25/1
aa 91 wild/mutant/ND	28/32/1
ISDRの変異	
0, 1 /2 \leq /ND	55/4/2
宿主因子	
<i>IL28B</i> (rs8099917) : TT/TG or GG/ND	33/26/2
<i>ITPA</i> (rs1127354) : CC/CA or AA	49/12
前治療歴	
Naïve /relapser/none responder	17/29/15

* () は中央値

Telaprevir+PEG-IFN/RBV24週併用療法の core70番のアミノ酸変異およびIL28B genotypeからみたSVR率

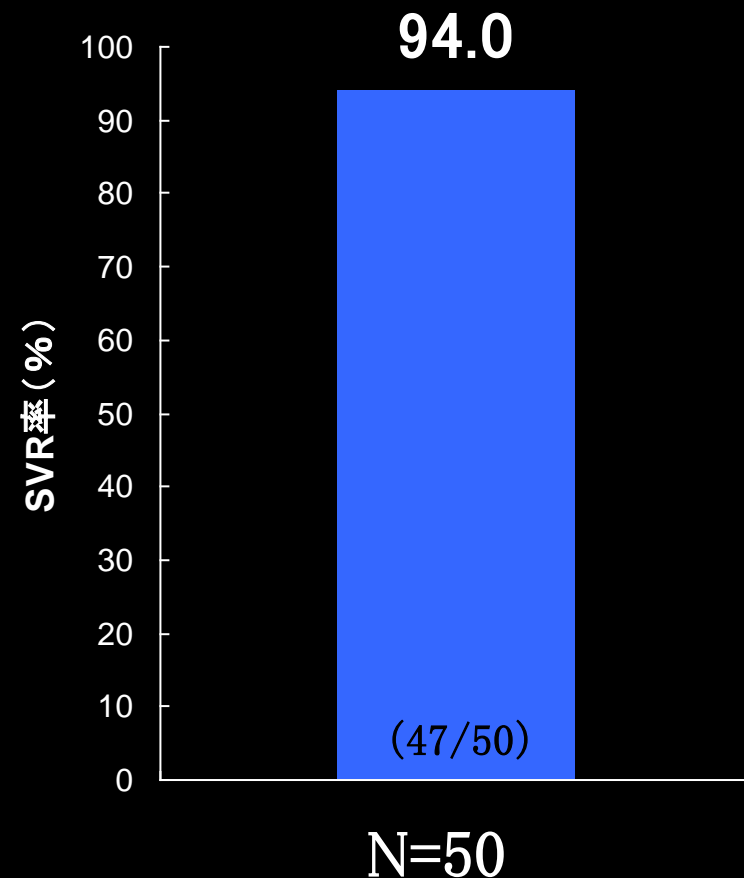
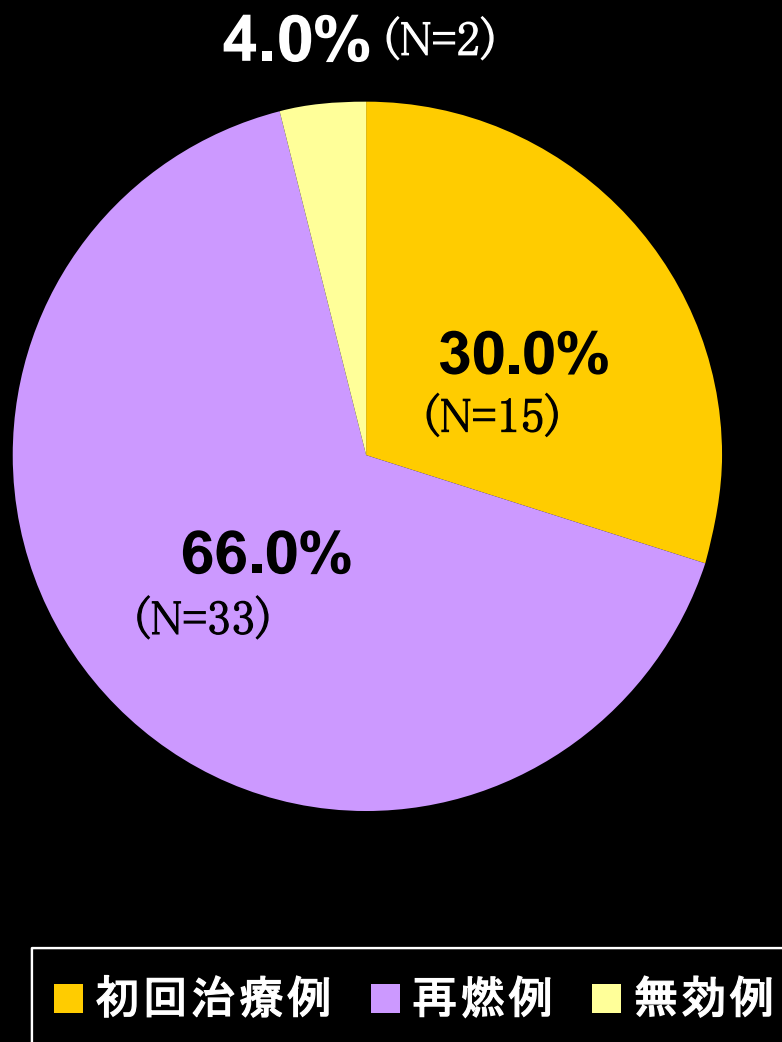


HCV-1b・高ウイルス量におけるPEG-IFN α 2b/RBV/TVRのSVRに寄与する因子(多変量解析)

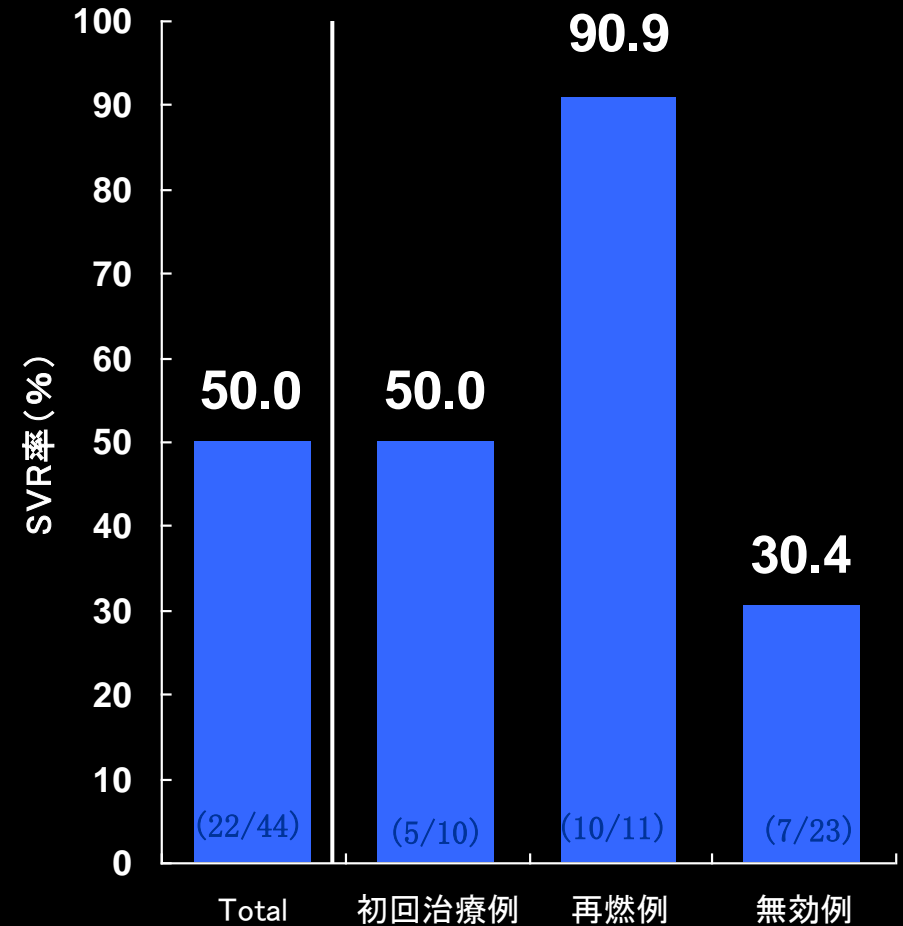
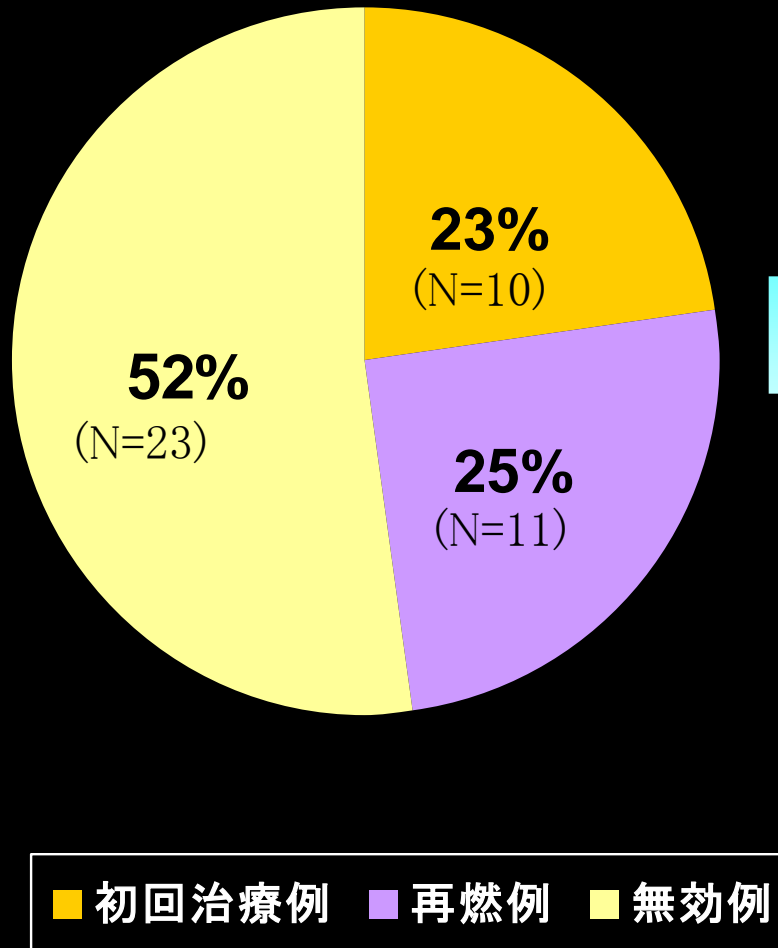
Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
rs8099917 genotype	1: TG+GG	1	<0.001
	2: TT	10.7 (3.17-35.9)	
Substitution of aa70	1: Gln70 (His70)	1	0.028
	2: Arg70	3.94 (1.16-13.3)	

計26個のパラメーターから多変量解析を施行。

IL28B TT症例に対する3剤併用療法の効果 (3施設成績)

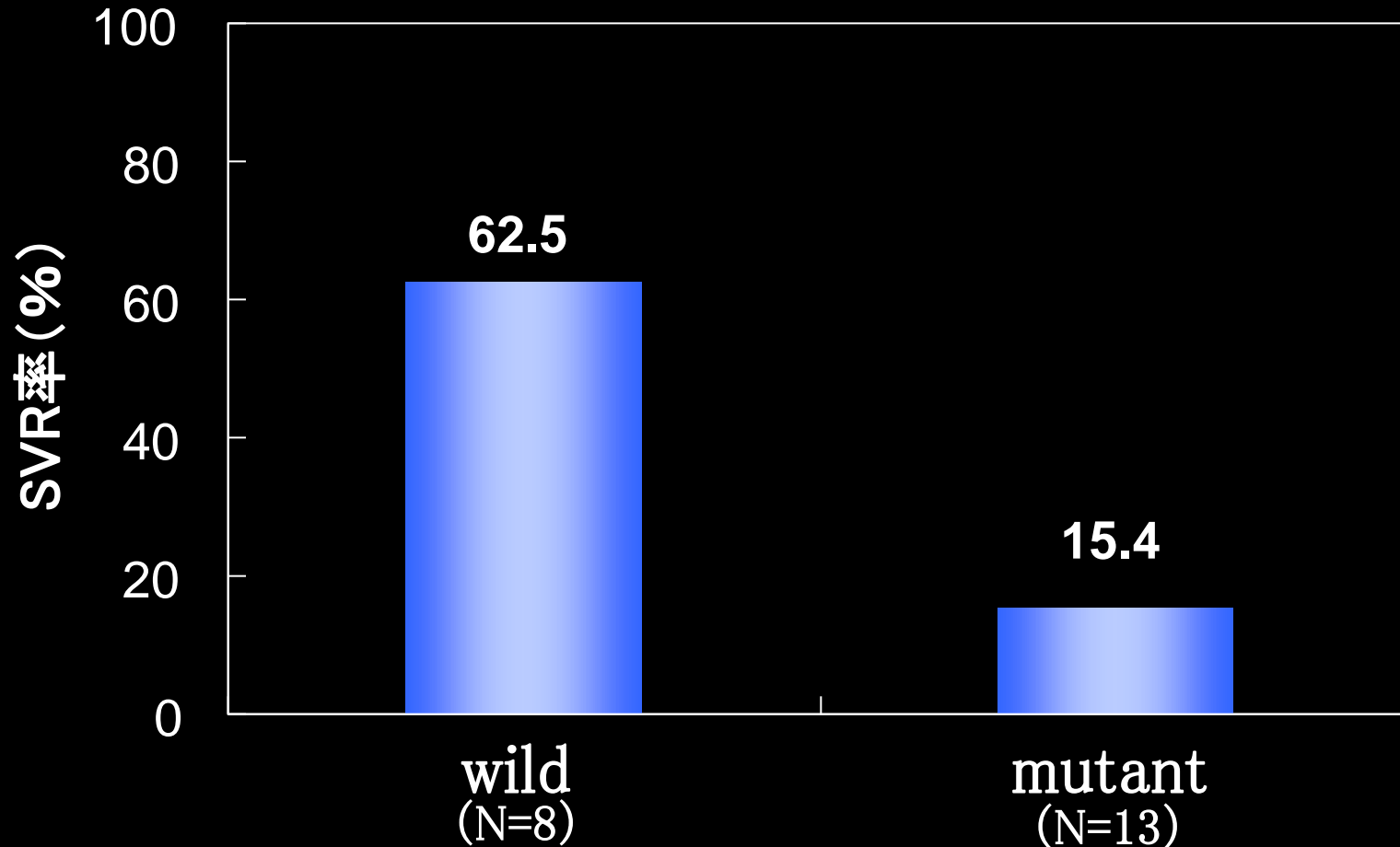


IL28B TG/GG症例に対する3剤併用療法の効果 (3施設成績)



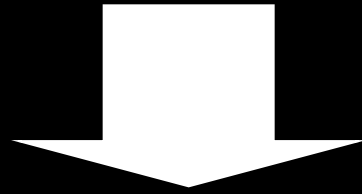
N=44

前治療無効例のTG/GGにおける Core70置換と3剤併用療法の臨床効果(3施設成績) N=21



前治療無効例でIL28B TG/GGでCore70変異例で治療率が悪い。

Peg-IFN・リバビリン・プロテアーゼ阻害剤3者併用療法の
難治症例は前治療Peg-IFN+リバビリン併用療法無効例で
IL28B TG/GG、Core70変異例であった。



対策は？

前治療無効例に対するPEG-IFN α 2b/RBV/TVRの詳細

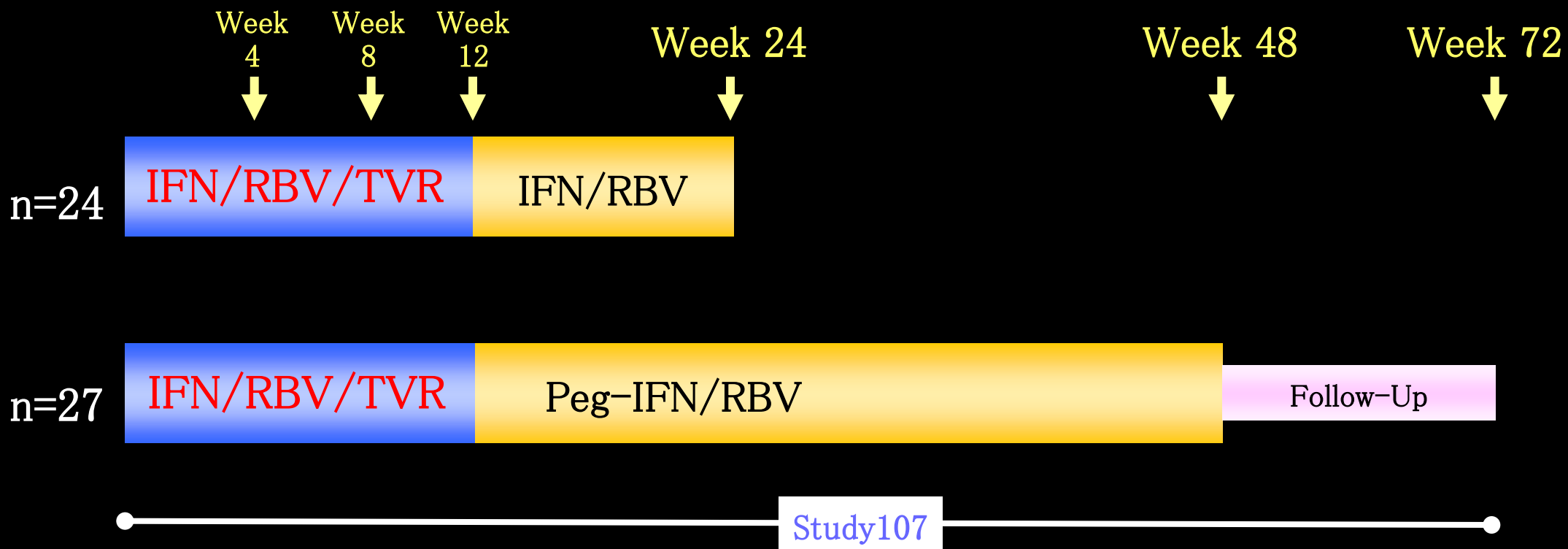
* Relative(R) NVR: 2log以上低下するNVR
Absolute(A) NVR: 2log低下しないNVR

		0	12	24	+4	+8	+12	+24 (週)	治療効果	
		TVR 12Wk			PEG/RBV 24Wk					
Case IL28	aa70	前治療								
1	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
2	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
3	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
4	TT	Wild	-	RNA(-)					SVR	
5	GG	Wild	ANVR	RNA(-)				耐性検出(-)	Relapse	
6	TG	Mut	RNVR	RNA(-)				耐性検出(-)	Relapse	
7	TG	Mut	RNVR	RNA(-)			V36A		Relapse	
8	TG	Mut	RNVR	RNA(-)			T54S		Relapse	
9	GG	Mut	-	中止	A156T				Relapse(中止)	
10	TG	Wild	RNVR	RNA(-)	A156S				Breakthrough	
11	TG	Mut	ANVR	RNA(-)			T54A		Breakthrough	
12	TG	Mut	ANVR	RNA(-)			T54S・R155K		Breakthrough	
13	TG	Mut	-	RNA(-)	A156S				Breakthrough	
14	TG	Mut	ANVR		T54S・A156S				NVR	
15	TG	(1a)	-				V36M・R155K		NVR	

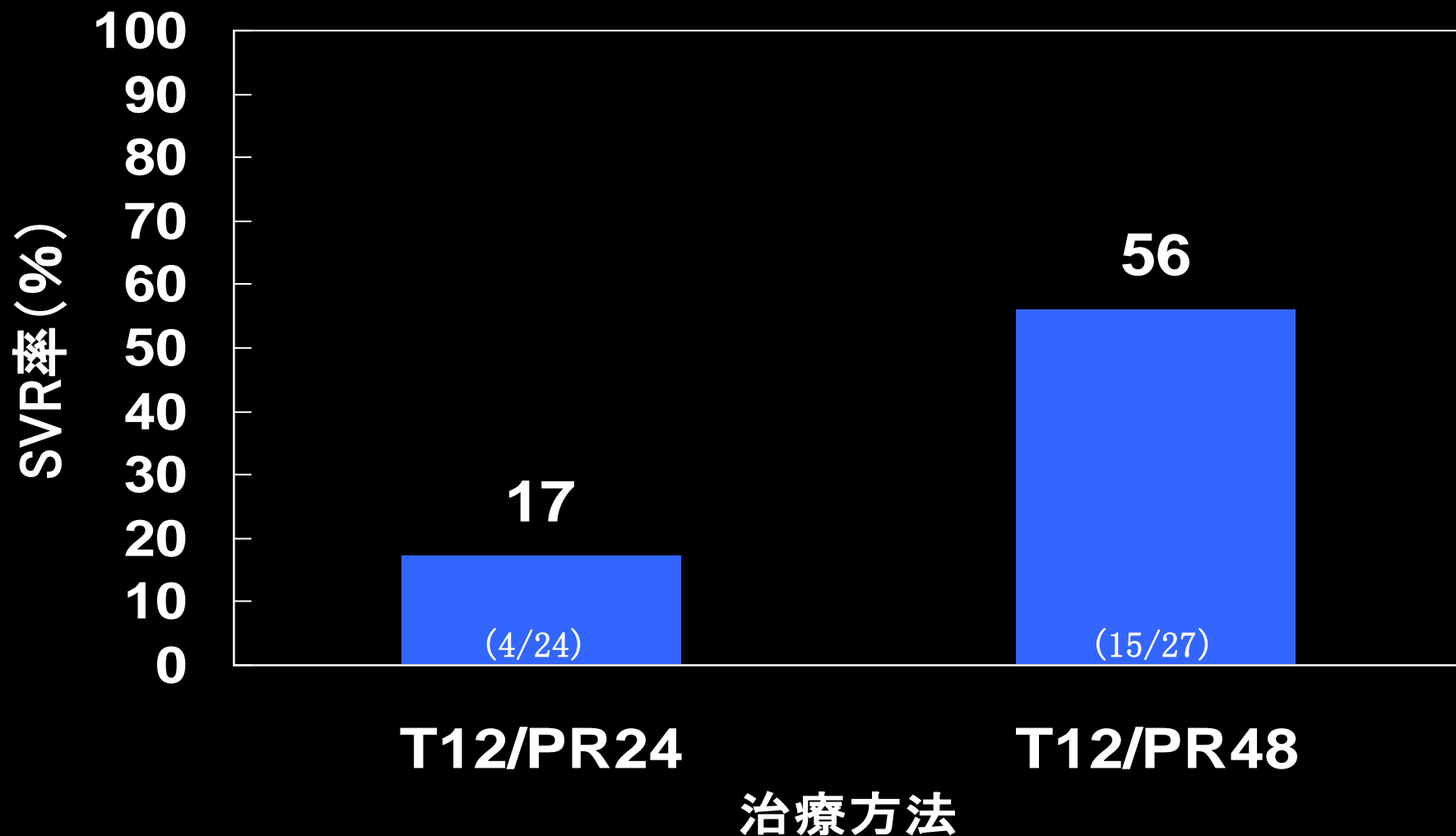
前治療無効例の3剤併用療法の効果はSVR、Relapse、Breakthrough、NVRの4群に分類される。

前治療無効例でPeg-IFN・リバビリン・プロテアーゼ阻害剤
24週間治療終了時HCV-RNA陰性例を
Peg-IFN+リバビリンの投与期間を48週間に延長すると
治療効果どうなるか？

前治療無効例に対するTelaprevir3者併用療法の24週間投与群と48週間投与群のSVR率の比較



前治療無効例に対するPEG-IFN/RBV/Telaprevir併用療法 延長投与のSVR率



Study107

前治療無効例でもプロテアーゼ阻害剤3者併用療法を
Peg-IFN+リバビリンの投与期間を48週間に
延長すると治療効果は56%に上昇する。

前治療無効例に対するPEG-IFN α 2b/RBV/TVRの詳細

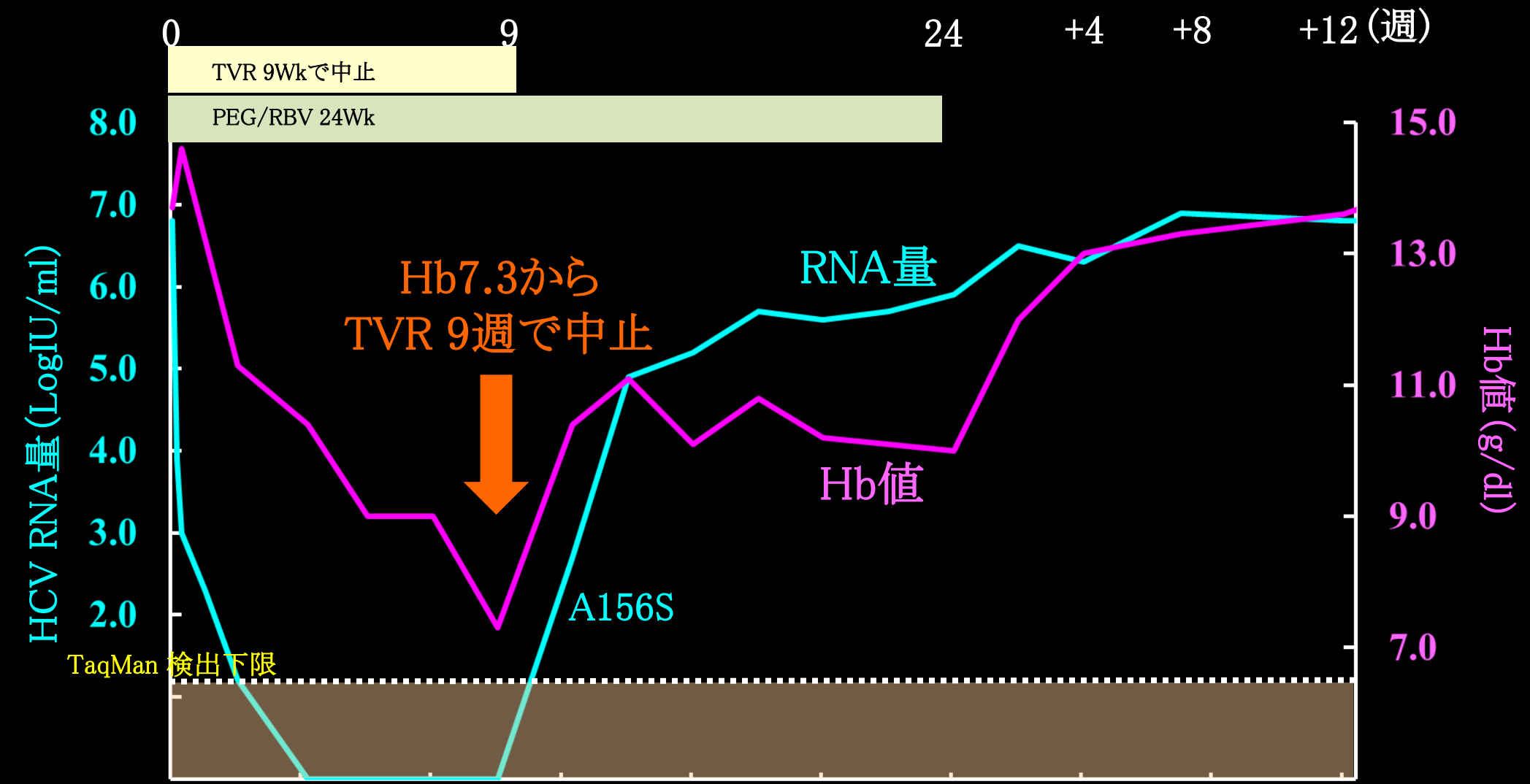
* Relative(R) NVR: 2log以上低下するNVR
 Absolute(A) NVR: 2log低下しないNVR

		0	12	24	+4	+8	+12	+24 (週)	治療効果	
		TVR 12Wk								
		PEG/RBV 24Wk								
Case IL28	aa70	前治療								
1	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
2	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
3	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
4	TT	Wild	-	RNA(-)					SVR	
5	GG	Wild	ANVR	RNA(-)				耐性検出(-)	Relapse	
6	TG	Mut	RNVR	RNA(-)			耐性検出(-)		Relapse	
7	TG	Mut	RNVR	RNA(-)			V36A		Relapse	
8	TG	Mut	RNVR	RNA(-)				T54S	Relapse	
9	GG	Mut	-	中止	A156T				Relapse(中止)	
10	TG	Wild	RNVR	RNA(-)	A156S				Breakthrough	
11	TG	Mut	ANVR	RNA(-)			T54A		Breakthrough	
12	TG	Mut	ANVR	RNA(-)				T54S・R155K	Breakthrough	
13	TG	Mut	-	RNA(-)				A156S	Breakthrough	
14	TG	Mut	ANVR	T54S・A156S					NVR	
15	TG	(1a)	-				V36M・R155K		NVR	

前治療無効例の3剤併用療法の効果はSVR、Relapse、Breakthrough、NVRの4群に分類される。

前治療無効例で貧血からTelaprevirを中止した1例

63歳, 女性
Hb13.7, Plt 10.4万, ITPA major-homo (CC)



前治療無効例における

Telaprevirを中止した4例(治験中止1例も含む)の背景

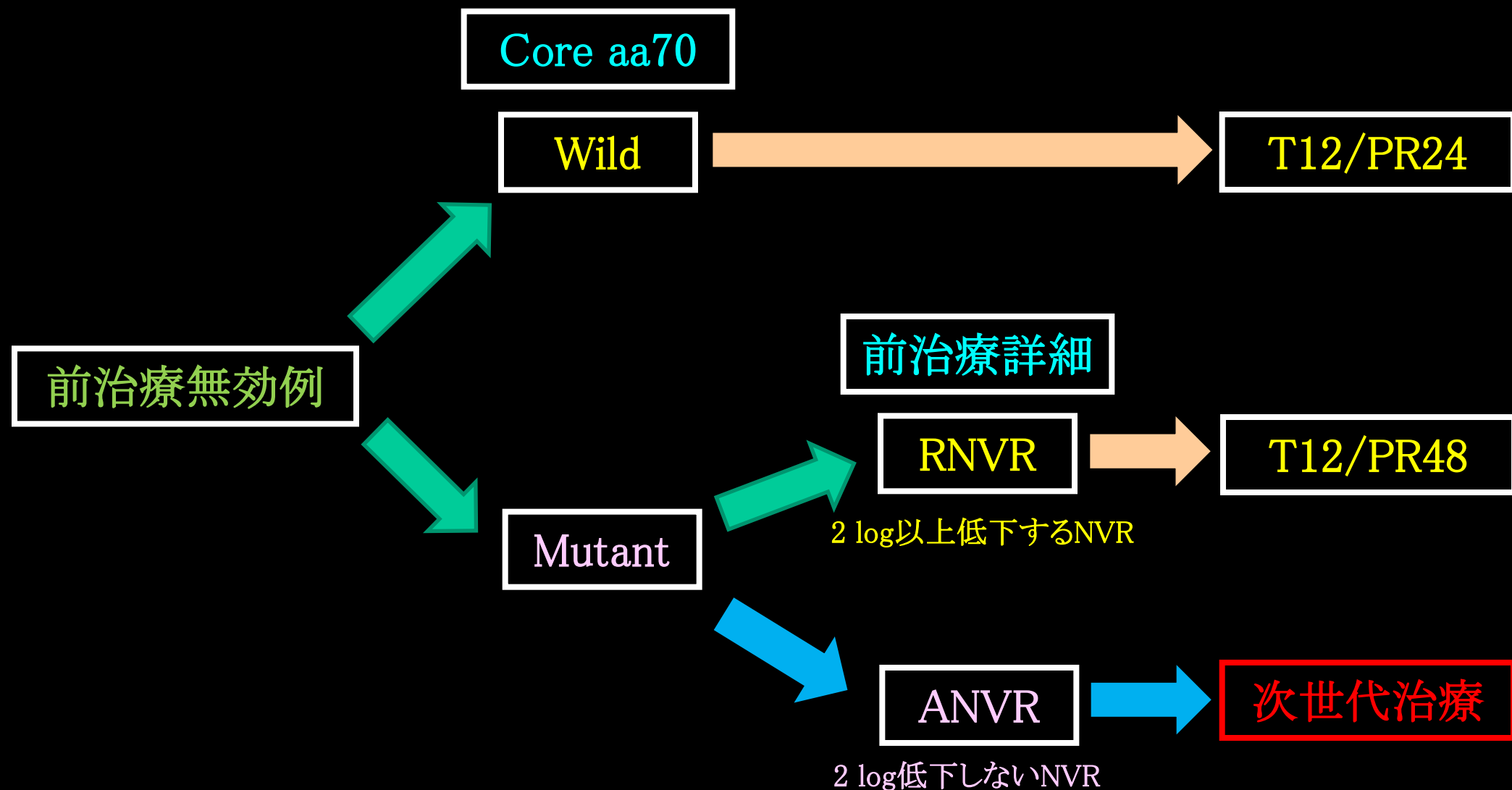
Case	性別	年齢	IL28B rs8099917	Core aa70	ISDR 変異数	Plt ($\times 10^4$)	BMI (kg/m ²)	Hb (g/dl)	ITPA rs1127354	治療期間 (週)	TVR中止	治療効果
1	F	65	GG	Mutant	0	21.0	22.7	13.2	CC	8.9	Hb低下 治験中止	non SVR
2	F	59	TG	Wild	0	23.9	22.7	13.5	CA	23.4	Hb低下 TVRのみ中止	non SVR
3	F	63	TG	Mutant	0	10.4	20.4	13.7	CC	23.3	Hb低下 TVRのみ中止	non SVR
4	M	58	TG	(1a)	(1a)	9.1	22.2	14.4	CC	23.3	Hb低下 TVRのみ中止	non SVR

前治療無効例の女性・血小板低値・Hb14以下・ITPA major-homo (CC)はRBVあるいはTelaprevirを早期減量することにより治療継続を目指す

前治療無効例に対するPEG/RBV/TVR 24週治療のまとめ

1. 前治療無効例に対するPEG/RBV/TVR 24週治療のSVR予測にCore aa70が、有用である。
2. PEG/RBV/TVR 24週非治癒例の中に、前治療でRNA量が、2 log以上低下した症例は治療期間延長で効果改善が期待される。
3. 前治療無効例に対するPEG/RBV/TVR 24週治療では貧血に注意しながら減量してもTVRを継続する。

前治療無効例に対する治療戦略



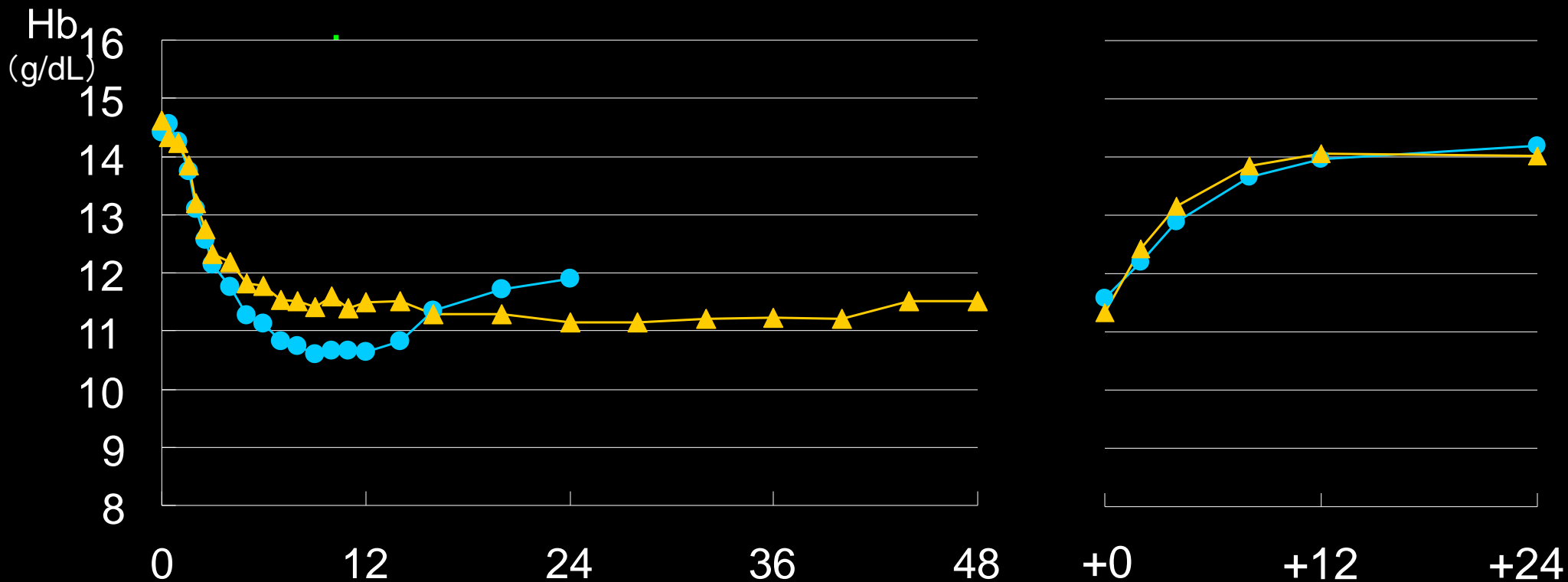
* Relative(R) NVR: 2log以上低下するNVR
Absolute(A) NVR: 2log低下しないNVR

PEG/RBV/Telaprevir と PEG/RBVの 副作用の比較

1.血球系検査値異常

2.皮膚症状

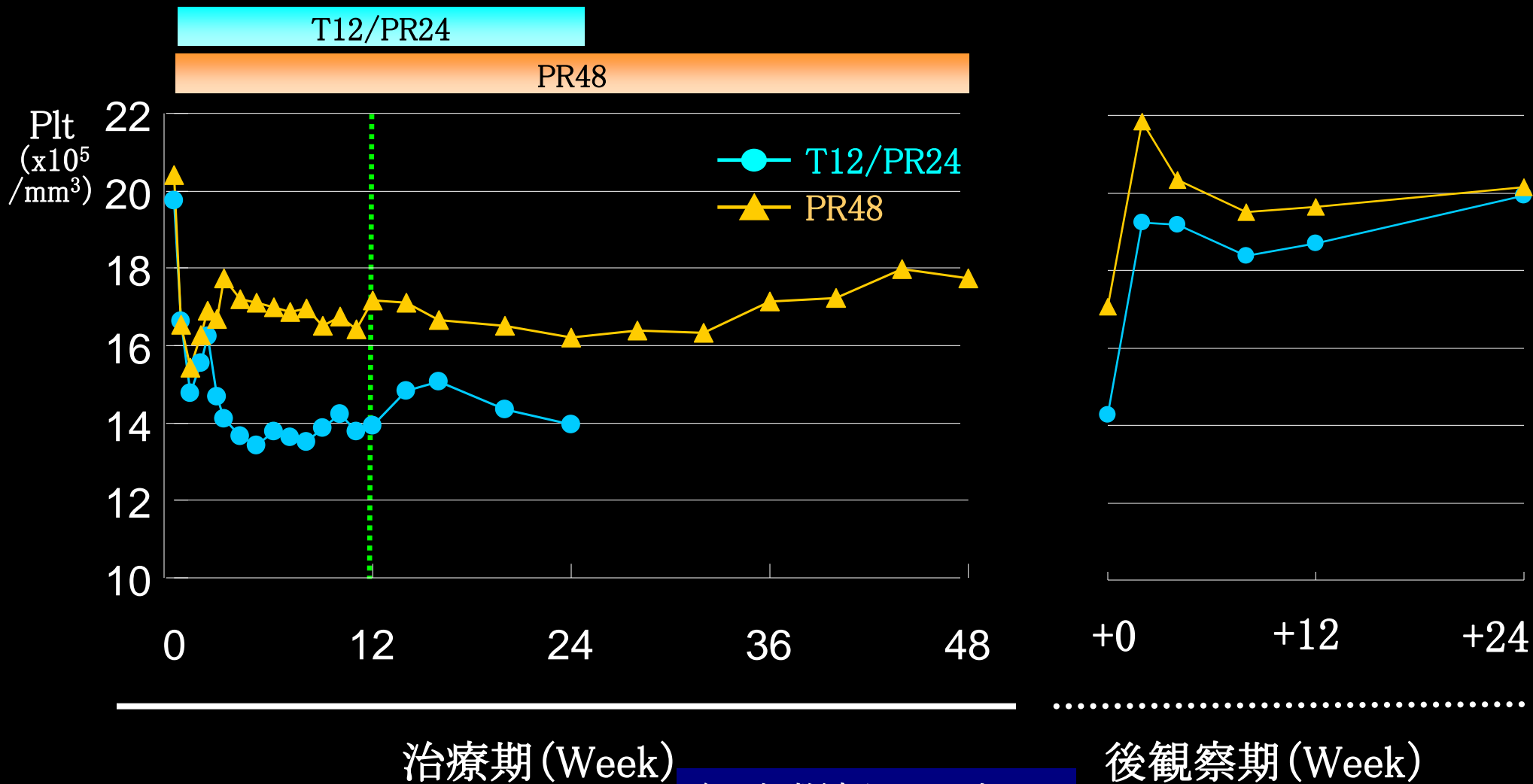
初回治療例 ヘモグロビン量推移



治療期 (Week)

後観察期 (Week)

初回治療例 血小板数推移

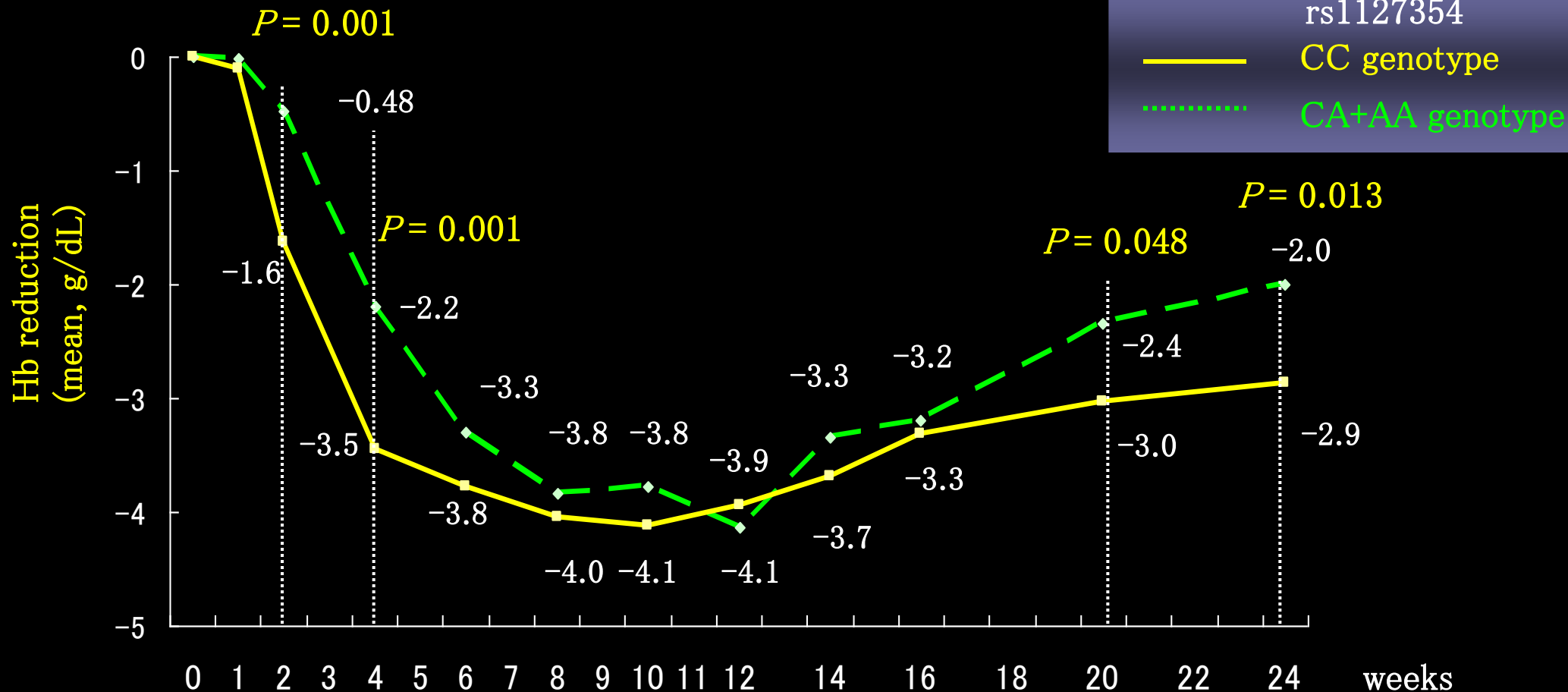


血小板数減少による中止：
3剤併用群 2例

ITPAからみた3者併用療法中のHbの減少量の推移

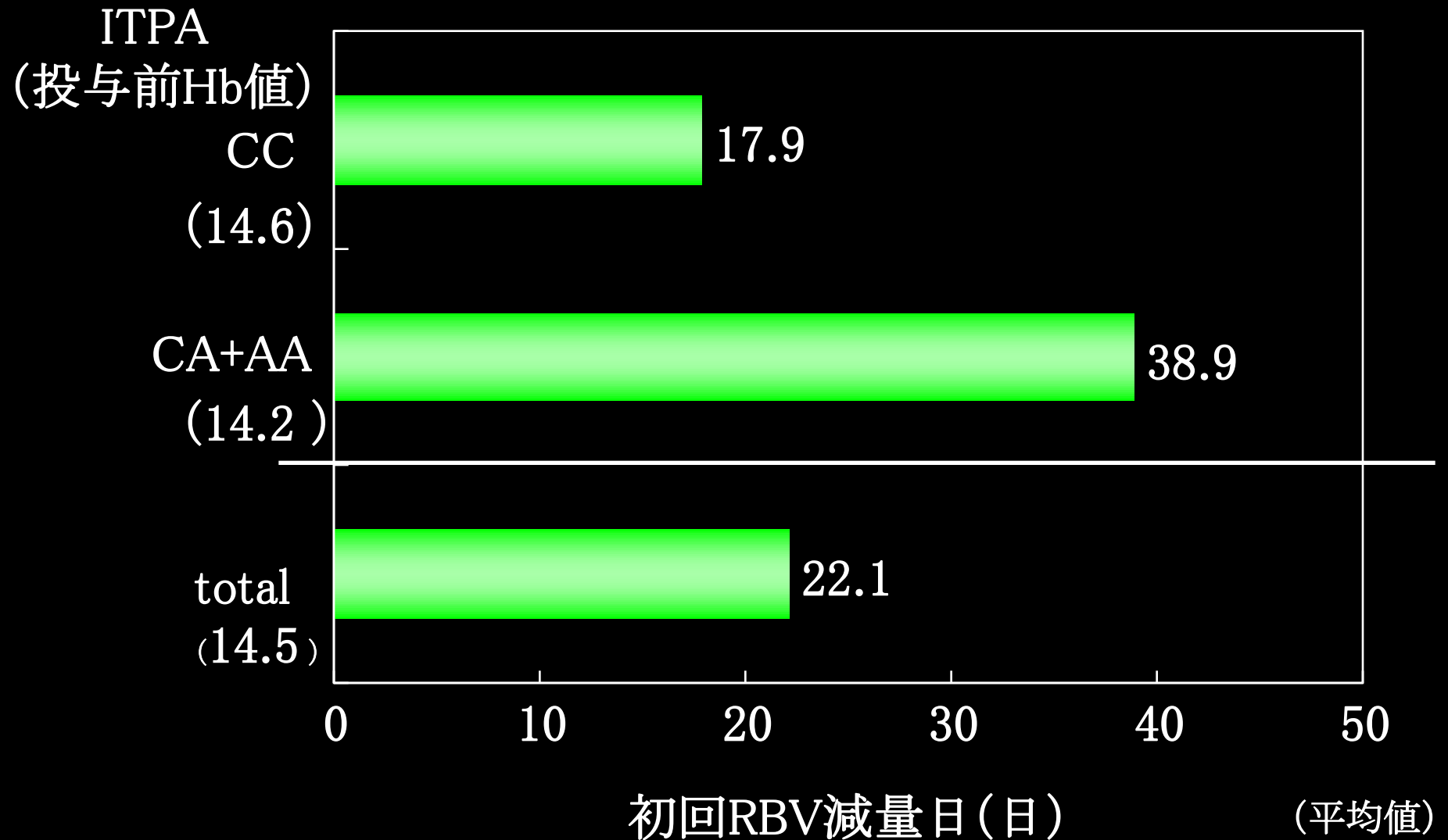
PEG/RBV/TVR

PEG/RBV



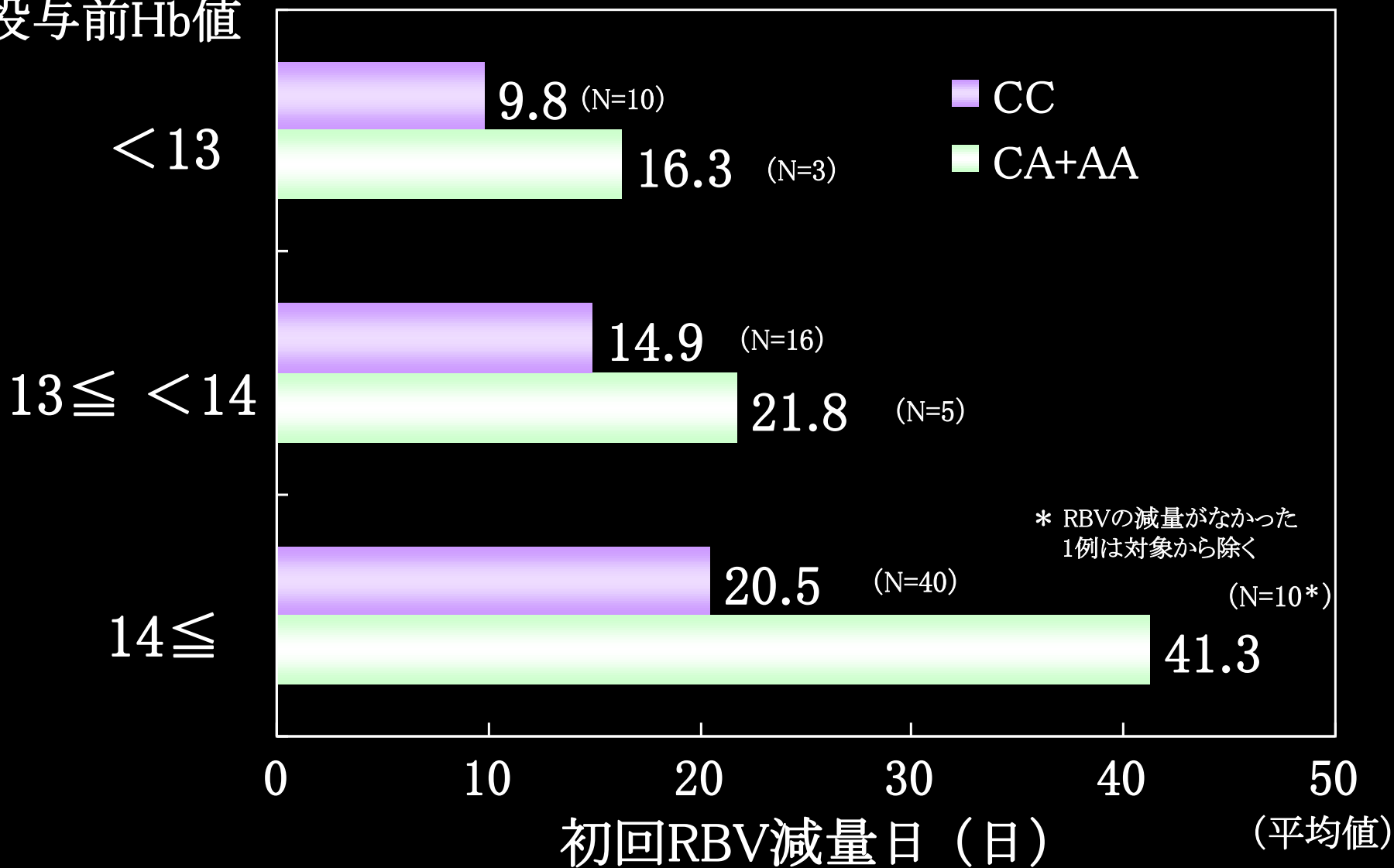
CA+AA (n=12)	12	12	12	12	11(0)	9(2)	8(3)	7(4)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
CC (n=49)	49	49	49	49	48(0)	46(0)	44(1)	39(5)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)

ITPA genotype別にみた初回 RBV減量までの日数



投与前 Hb値別のITPAと初回RBV減量時期の関係

投与前Hb値

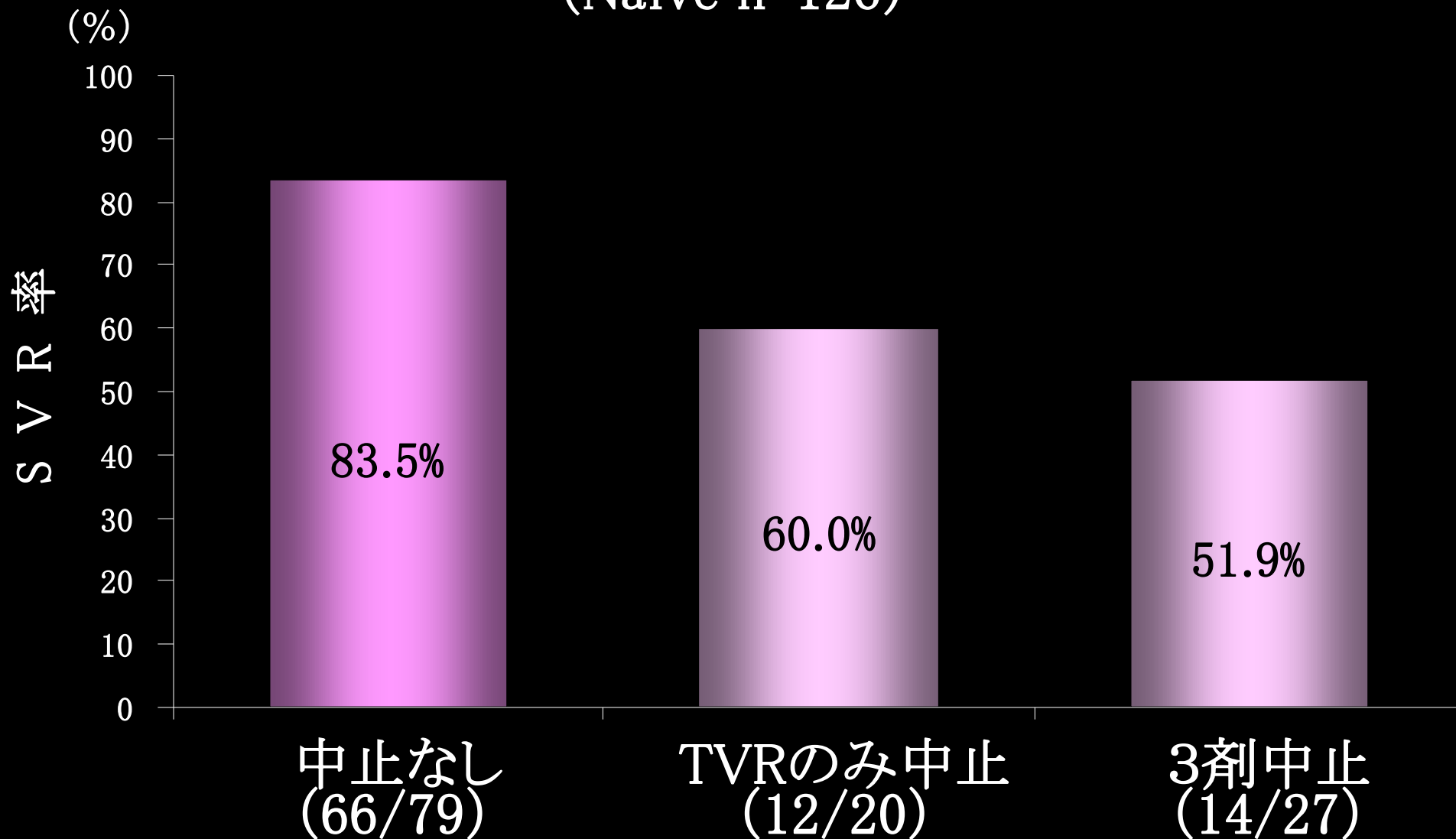


三剤併用療法の効果をより高めるための Hb 低下に対する対策のまとめ

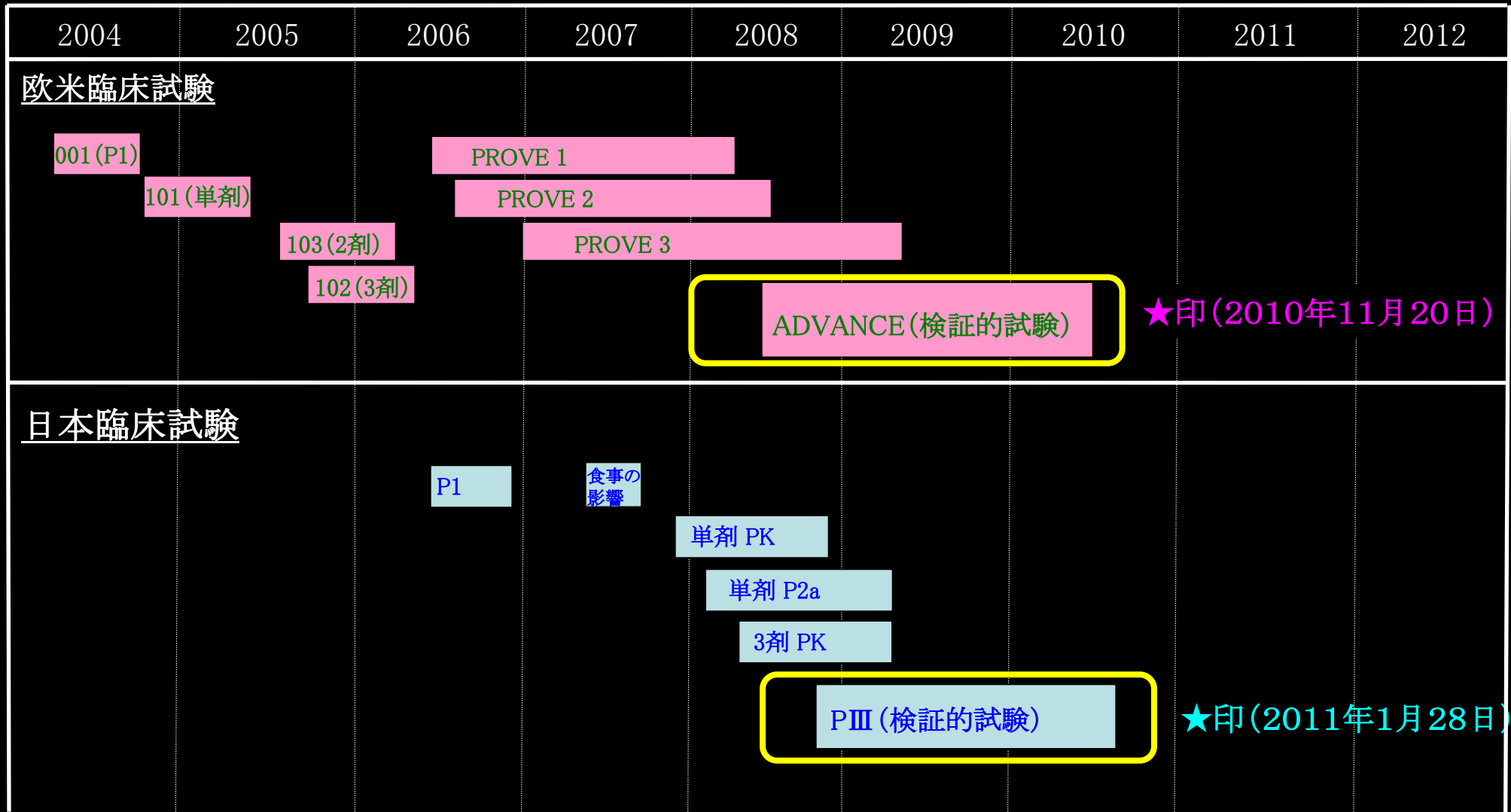
Hb 低下に対しては、Hb 絶対値ばかりでなく
 Δ Hbも考慮することが重要であり、三剤併用療法中は
必要に応じて早めにRBVを減量して投与完遂を
目指すべきと思われる。

治験薬投与中止の有無別SVR率

(Naïve n=126)

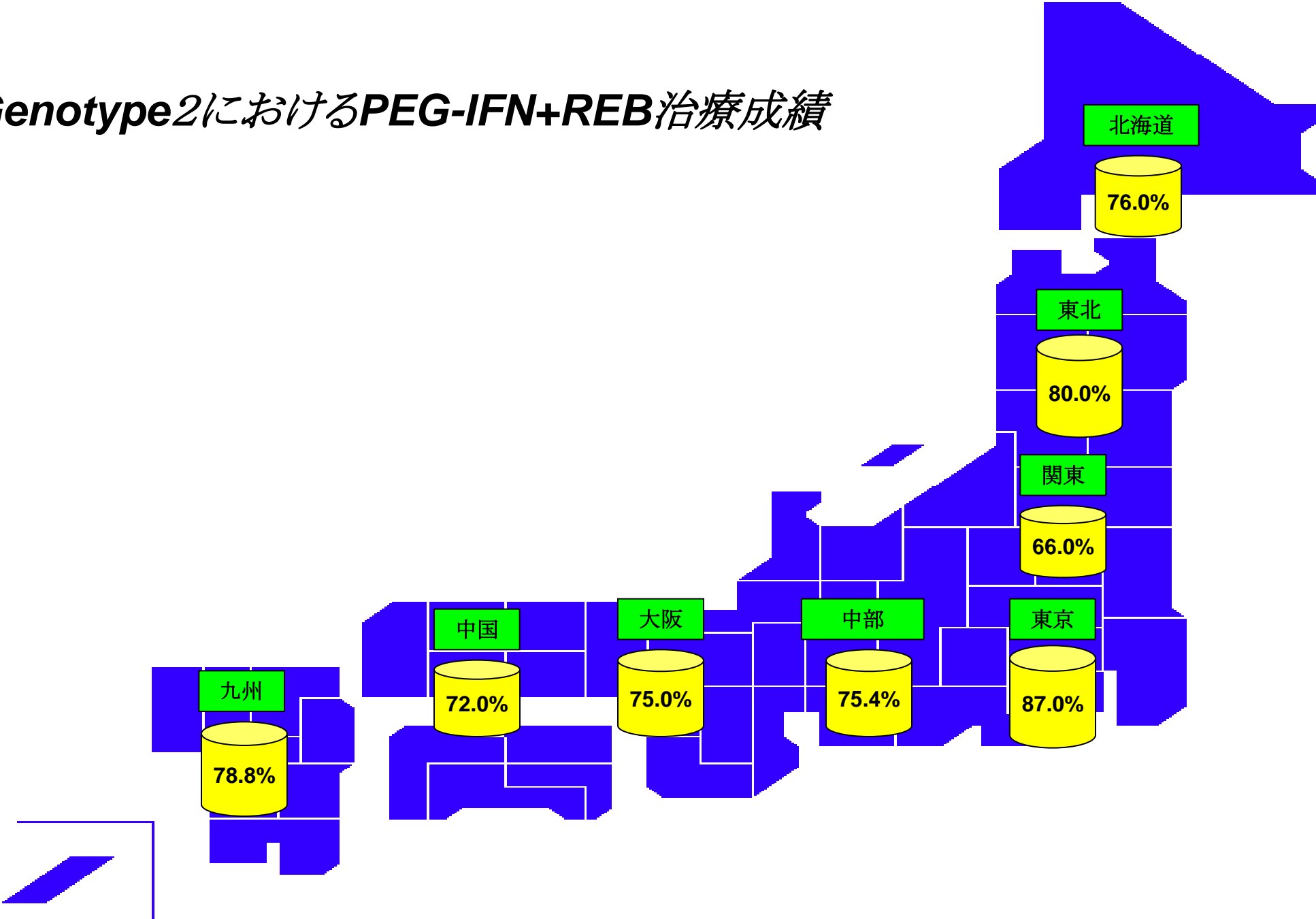


Peg-IFN+リバビリン+Telaprevir (MP-424/ VX-950)の治験進捗状況



HCV genotype 2 の症例に対する Peg-IFN+リバビリン24週間治療の効果

Genotype2におけるPEG-IFN+REB治療成績



Genotype 2 のPeg-IFN+リバビリン24週間
治療効果は、地域により66～87%と差がみられる。

HCV genotype 2でIFN/RBV併用療法施行例の背景(24週又は48週完遂例)

症例数	524
性別 (男性/女性)	271 / 253
年齢 (歳)*	55
輸血歴	187 (35.7%)
肝疾患家族歴	126 (24.0%)
BMI (kg/m ²)*	22.7
生化学的所見*	
HCV genotype (2a / 2b)	309 / 215
HCV RNA量 (log IU/ml)	6.2
AST (IU/l)	40
ALT (IU/l)	49
アルブミン (g/dl)	3.8
γGTP (IU/l)	32
白血球数 (/mm ³)	4,700
ヘモグロビン (g/dl)	14.0
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	17.8
AFP (μg/l)	4
総コレステロール (mg/dl)	178
中性脂肪 (mg/dl)	94
HDLコレステロール (mg/dl)	50
LDLコレステロール (mg/dl)	105
空腹時血糖 (mg/dl)	93
治療	
IFN α / PEG-IFN α / IFN β	83 / 374 / 67
Ribavirin dose (mg/kg)*	11.3
24週完遂例/48週完遂例	437 / 87

*(中央値)

Peg-IFN+Ribavirin併用療法24週投与例 HCV genotype 2・高ウイルス量症例の治療成績

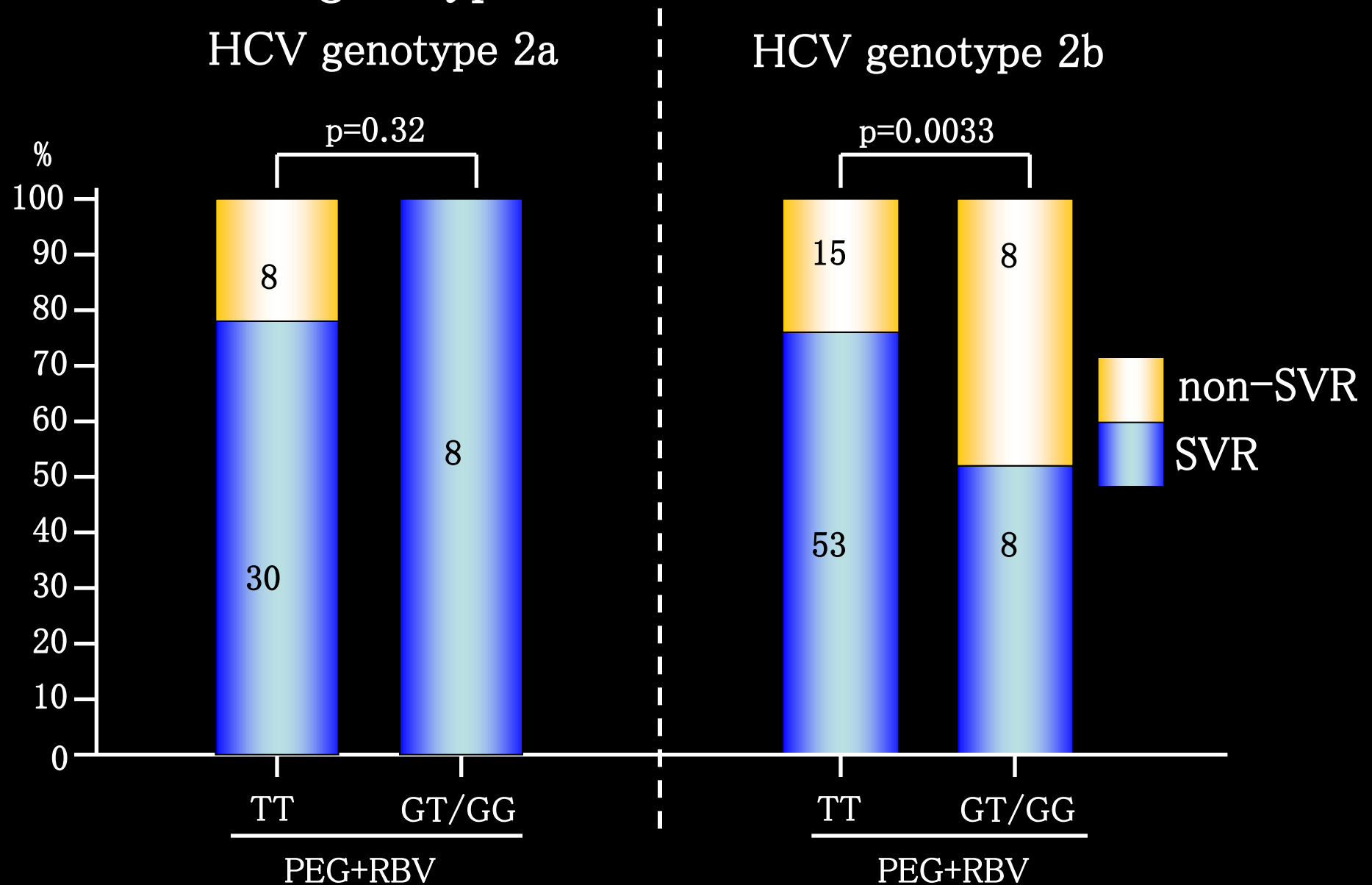
	全体 (n=303)	2a (n=235)	2b (n=128)
SVR	85%	86%	83%
Relapse	13%	12%	15%
NVR	2%	2%	2%

HCV genotype 2のIFN/RBV併用24週完遂例におけるSVRに寄与する因子（多変量解析）

Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
年齢 (歳)	1: ≥ 55	1	
	2: < 55	3.11 (1.41-6.80)	0.005
HCV RNA (Log IU/ml)	1: ≥ 6.0	1	
	2: < 6.0	2.54 (1.15-5.59)	0.021
血清アルブミン (g/dl)	1: < 3.9	1	
	2: ≥ 3.9	2.37 (1.13-4.98)	0.022
輸血歴	1: 有り	1	
	2: 無し	2.04 (1.02-4.12)	0.045

計30個のパラメーターから多変量解析を施行。

Effect of PEG–interferon and ribavirin therapy on patients with genotype 2a and 2b infection



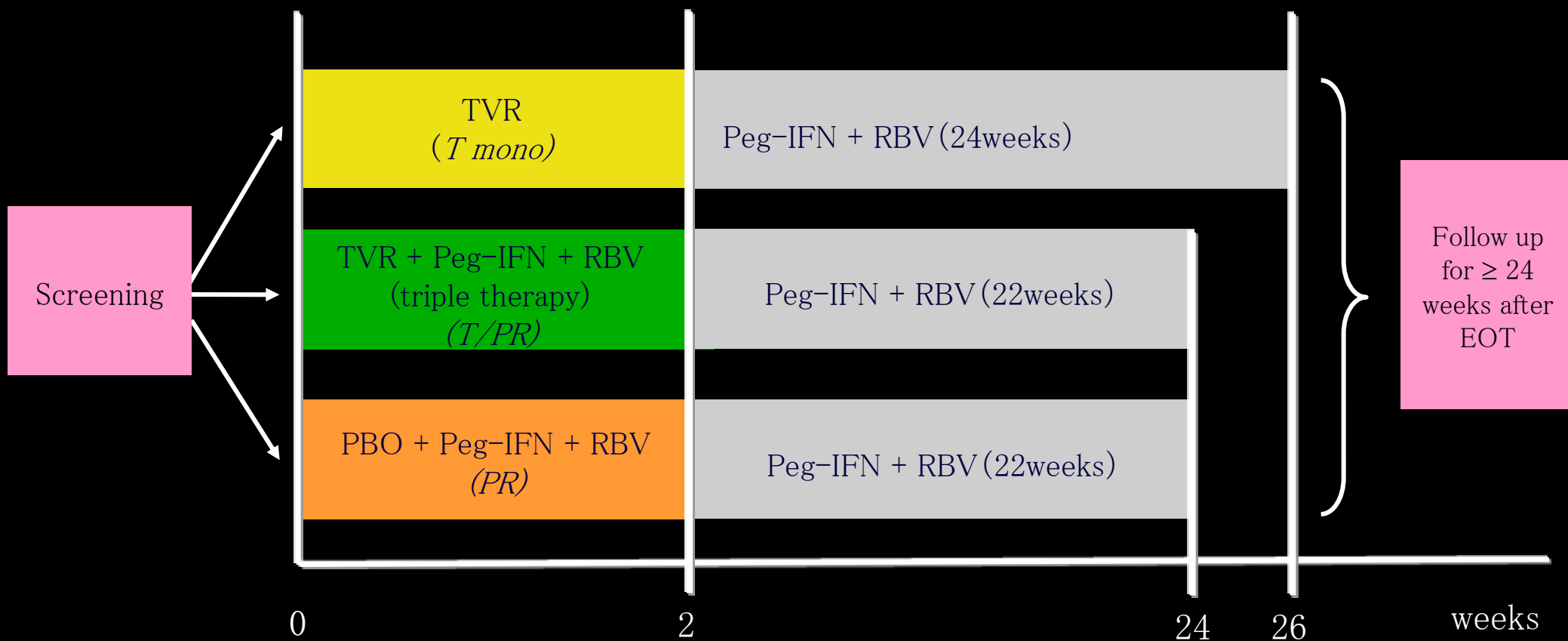
Predictores for SVR in treatment-naïve patients treated with peg-interferon plus ribavirin combination therapy

Genotype	Variable	Simple		Multiple					
		n	p	n	OR	(95% CI)	p		
2a+2b	Age	130	0.42						
	Sex	130	0.62						
	Genotype	130	0.21						
	Viral load	127	0.002	*	127	0.19	(0.06–0.55)	0.002	**
	Fibrosis	110	0.25	*					
	rs8099917	130	0.23						
	rs12980275	129	0.79						
2a	Age	46	0.77						
	Sex	46	0.62						
	Viral load	44	0.16						
	Fibrosis	39	0.75						
	rs8099917	46	0.8						
	rs12980275	45	0.77						
2b	Age	84	0.14						
	Sex	84	0.58						
	Viral load	83	0.01	*	83	0.13	(0.03–0.62)	0.01	*
	Fibrosis	71	0.08						
	rs8099917	84	0.03	*	83	0.23	(0.06–0.80)	0.02	*
	rs12980275	84	0.21						

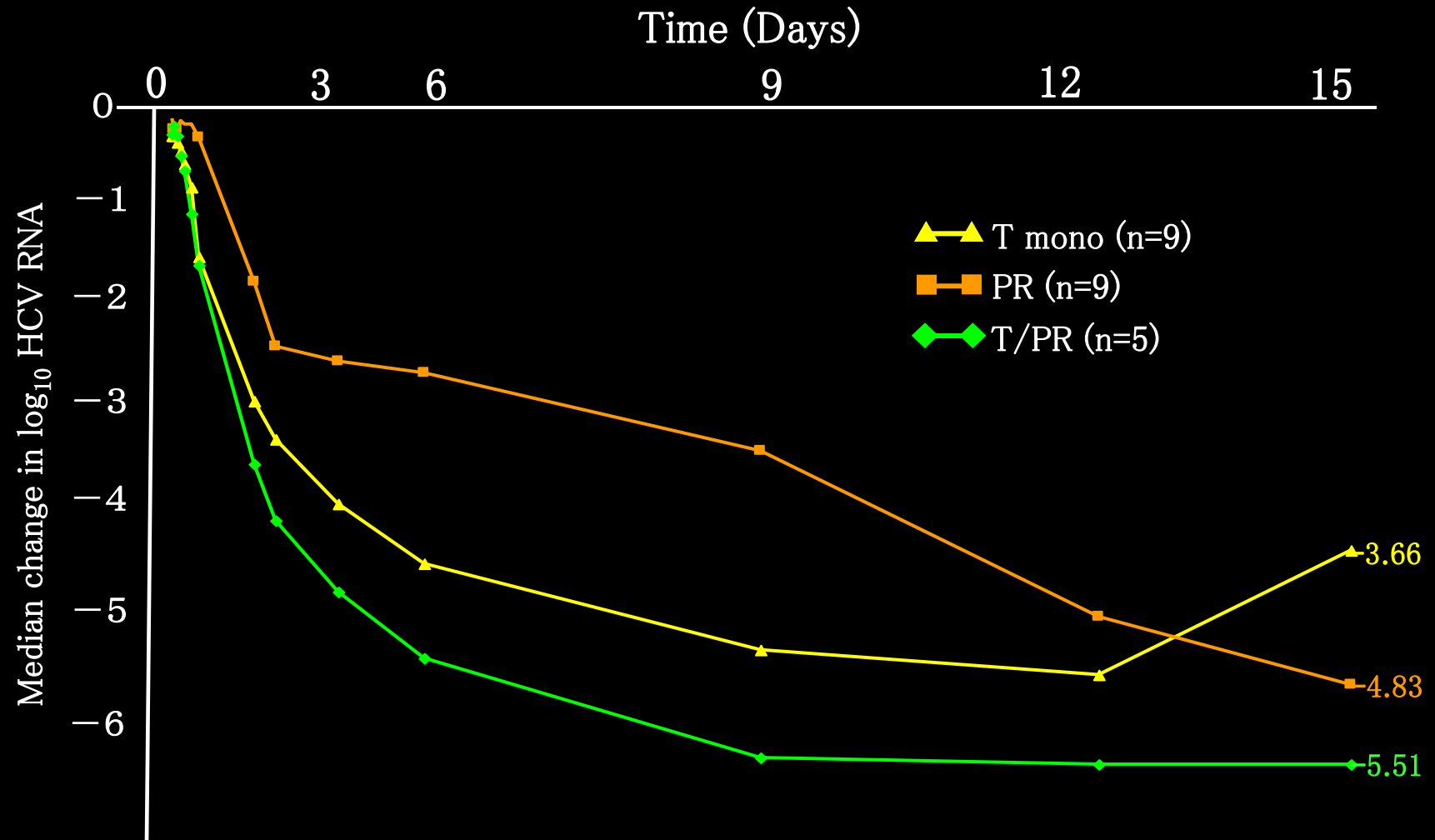
* P<0.05 **P<0.01 *** P<0.001

HCV genotype 2のIFN/RBV48週治療で
再燃・無効症例はどうするか？

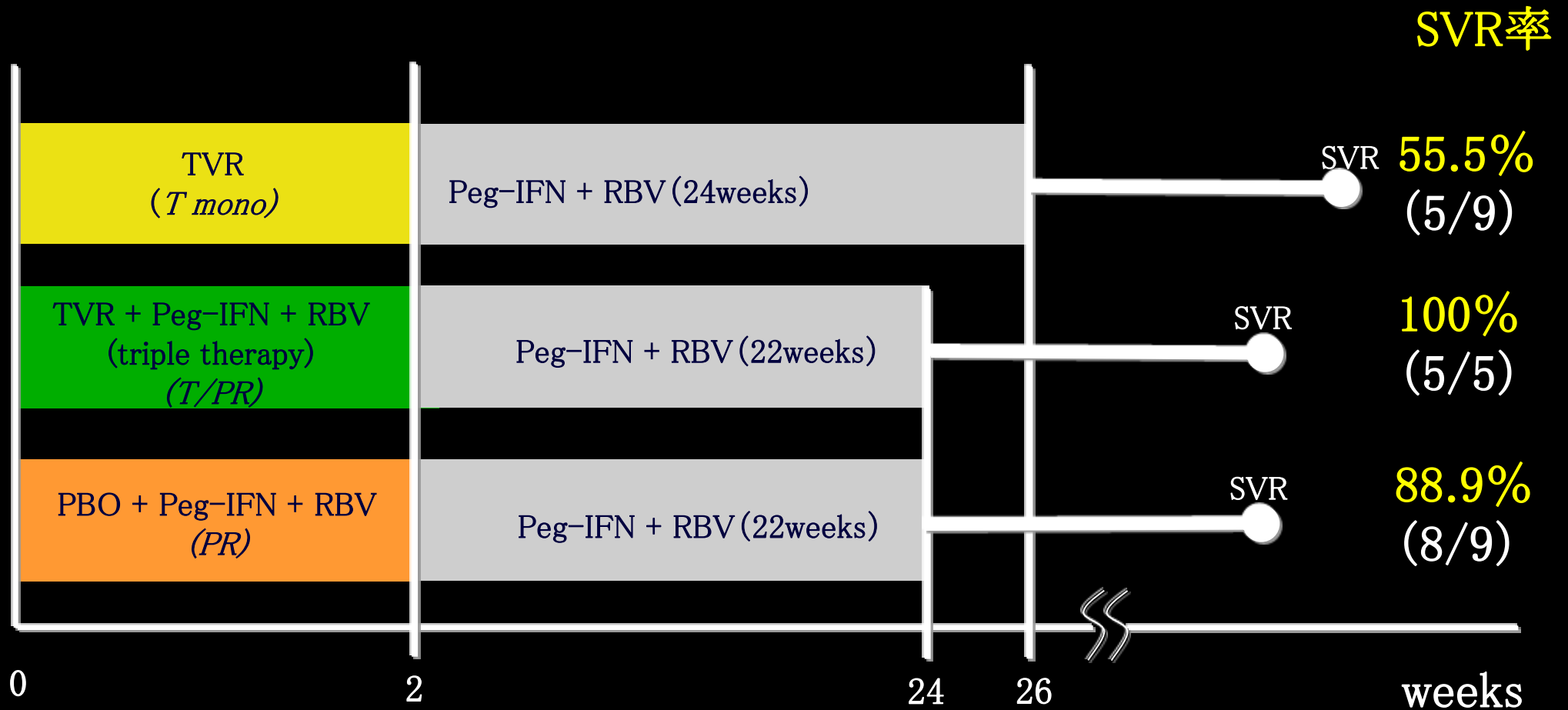
海外のGenotype 2 の試験デザイン



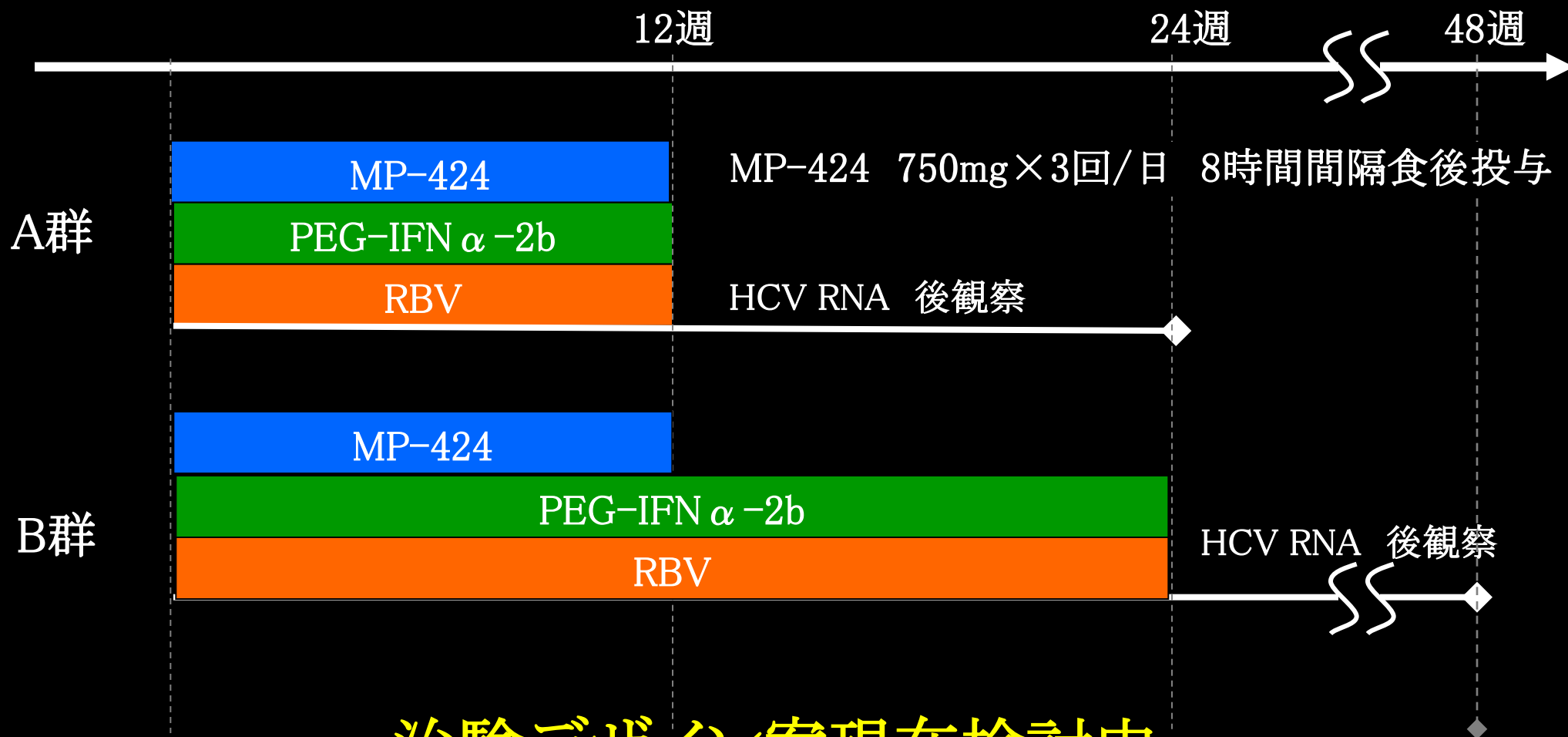
Median HCV RNA decline from baseline – G2



海外のGenotype 2 の試験結果 (SVR率)



日本の genotype 2のIFN/RBV治療で再燃・(無効例)の 治験デザイン案



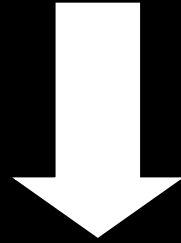
治験デザイン案現在検討中
(IFN/RBV治療で無効例はB群のみ)

Genotype 2型のリバビリン併用療法のまとめ

Genotype 2型のリバビリン併用療法の治癒率は85%と高率であった。

1. HCV genotype 2のRBV併用24週におけるSVR予測因子は、年齢・ウイルス量・組織であった。
2. HCV genotype 2でもCoreアミノ酸置換と*IL28B*近傍の遺伝子多型が、ウイルス動態に関与している可能性が示唆された。
3. HCV genotype 2再燃例におけるRBV併用延長投与の有用性が、確認された。
4. HCV genotype 2無効例にペグ／リバ／プロテアーゼ24週療法で再治療による効果が、期待される

高齢化が著しい日本のC型肝炎患者



IFNなしの内服薬のみの治療が必要

日本でのTelaprevir (MP-424)の治験スケジュール

2008.1 3 5 7 9 11 2009.1 3 5 7 9 11 2010.1 3 5 7 9 10
----->

2007
Dec



Telaprevir単剤12週間投与(単剤P1;PK)

2008
Jan



Telaprevir単剤24週間投与(単剤P2a)

2008
Apr



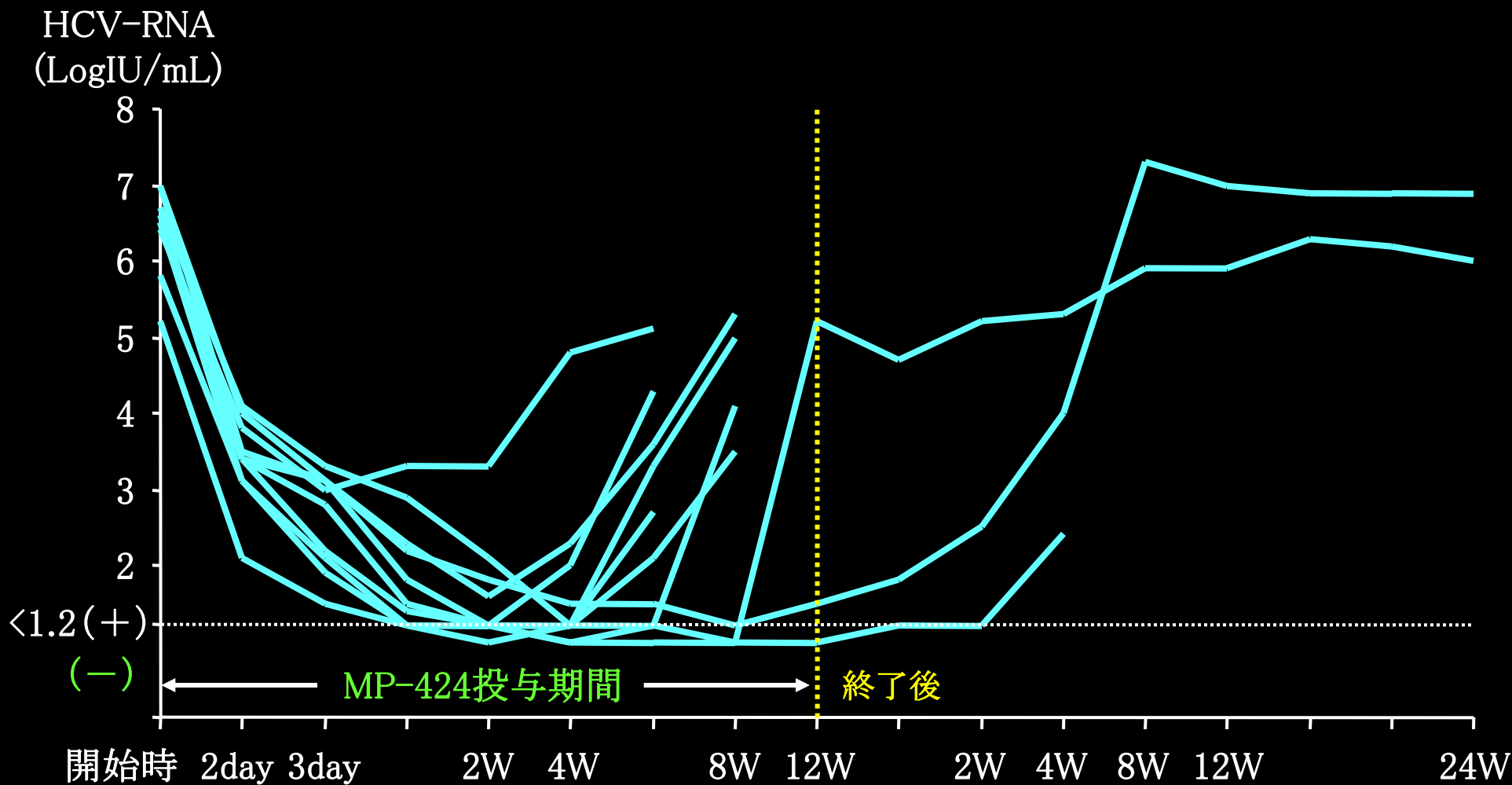
Telaprevir+PEG/RBV併用
12週間投与(P1;PK)

2008
Sep



Telaprevir+PEG/RBV併用
24週間投与(P3)

虎の門病院にてTelaprevir (MP-424)単剤P₁PK試験を行った 10症例のHCV-RNAの推移



HCV-RNA 陰性化率	1/10 (10%)	2/10 (20%)	2/7 (28.5%)	1/3 (33.3%)
-----------------	---------------	---------------	----------------	----------------

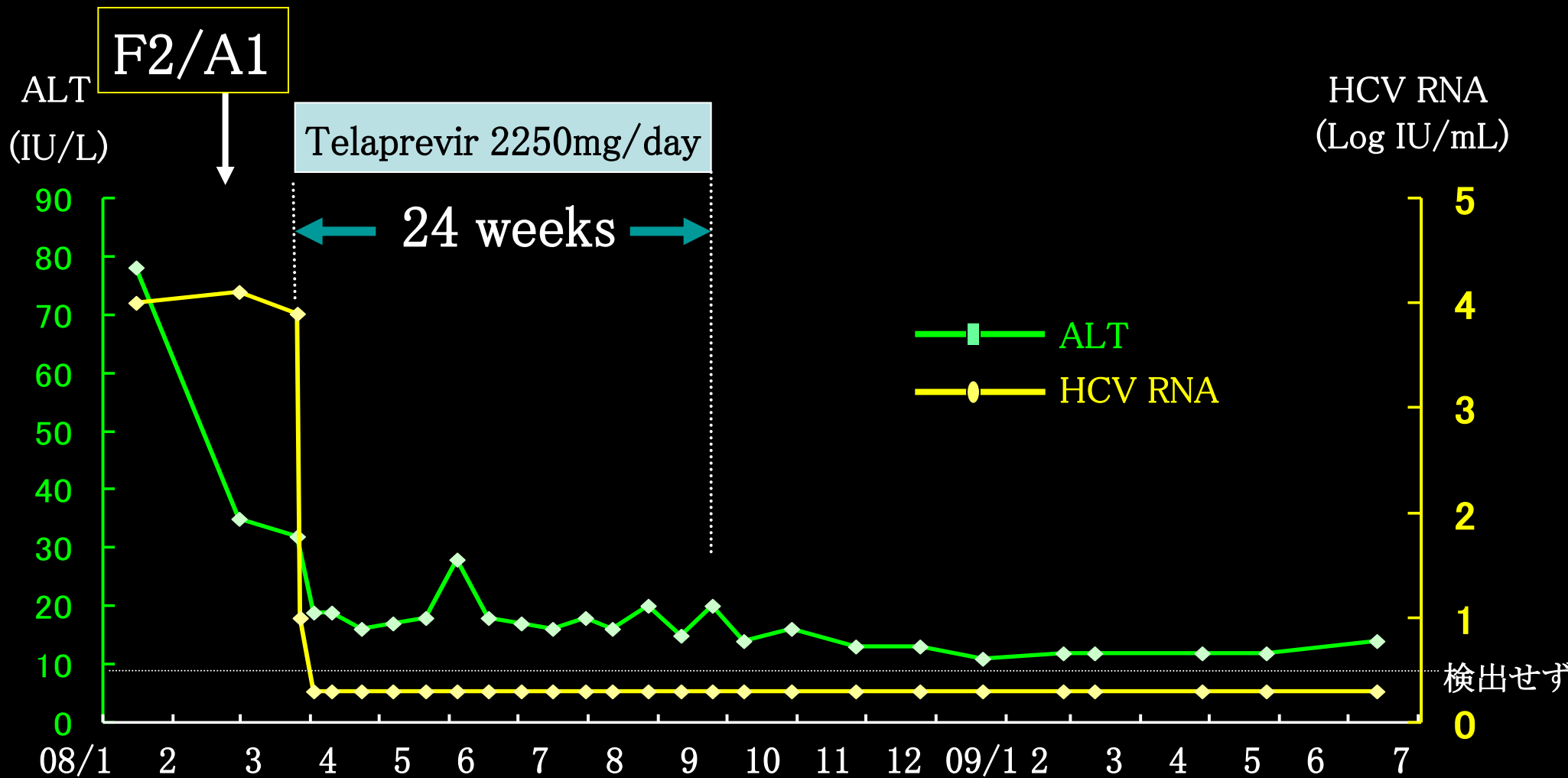
欧米では、Telaprevir (VX-950) の単剤治療は早期にNS3領域の aa156に変異が出現しBreakthrough hepatitisが起こることから単剤の長期試験は行わないこととなった。

日本では？

探索的に小規模のTelaprevir (MP-424) 単剤24週間の長期試験は行うこととなった。

Telaprevir (MP-424)単剤にてSVRになった症例

59 yr, Male, genotype 1b, 3.9 Log IU/mL



Telaprevir (MP-424)単独24週間投与試験 (P2a)
のSVR率は15例中1例(7%)であった。



世界ではじめて内服薬(Telaprevir)単独で治癒例が、
存在した。(F Suzuki, H Kumada. J Clin Virol, 2009)

Telaprevir単独療法で薬剤耐性が出現した
症例のその後の治療はどうなるか？

Pt. #1 (49y, F), complete MP-424 dosing

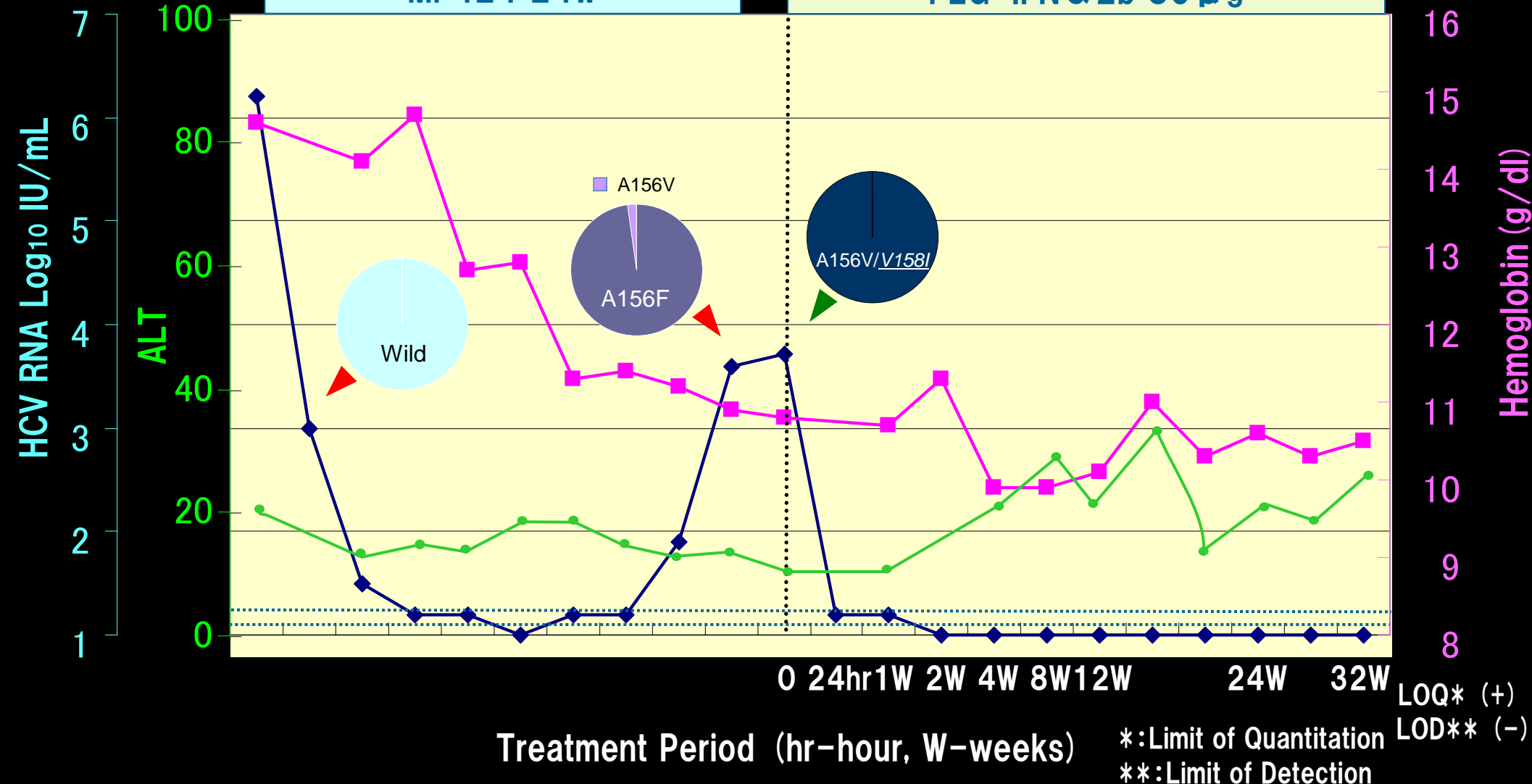
SVR

Core 70/91 Mix/W, NS5A 1

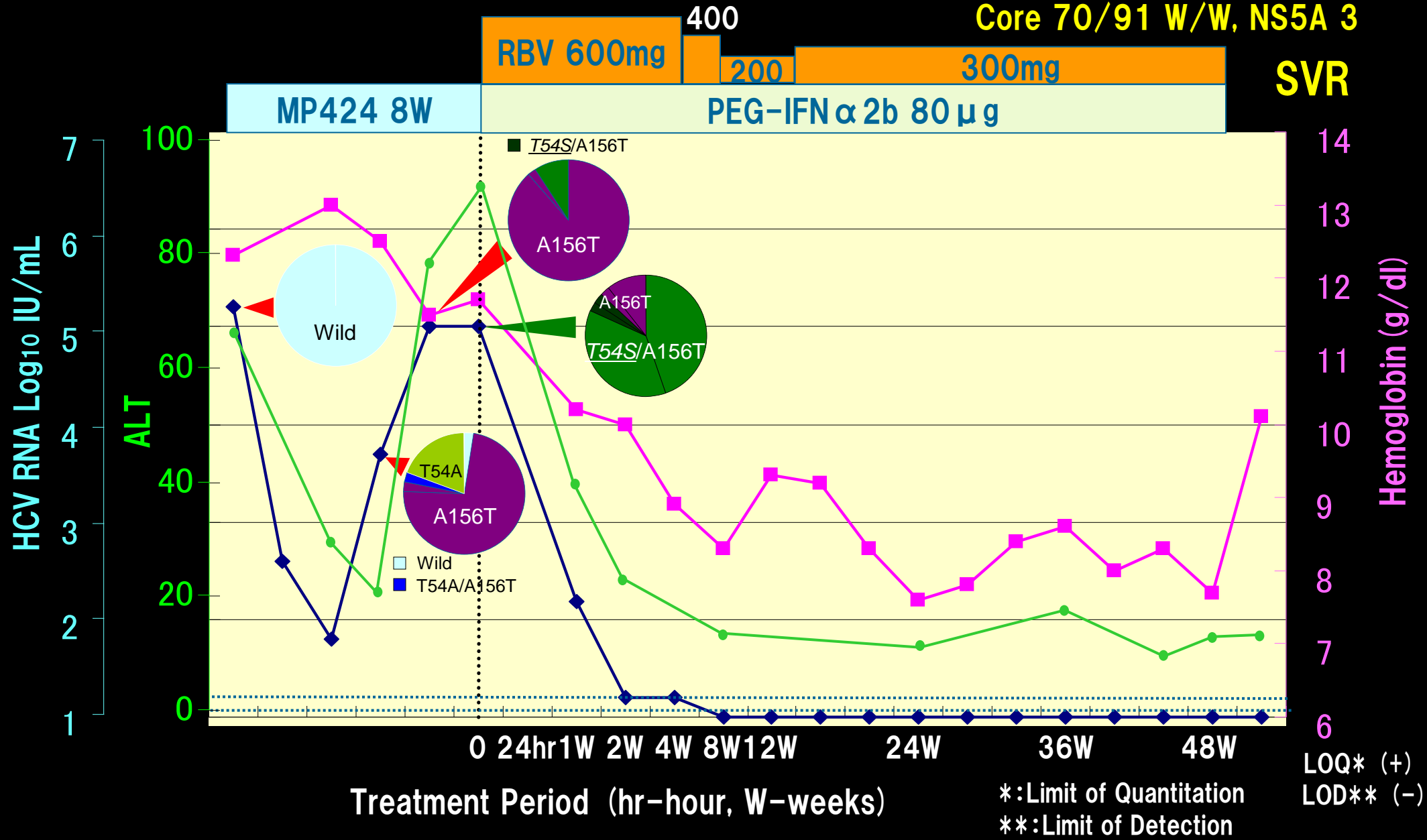
RBV 400mg

MP424 24W

PEG-IFN α 2b 80 μ g



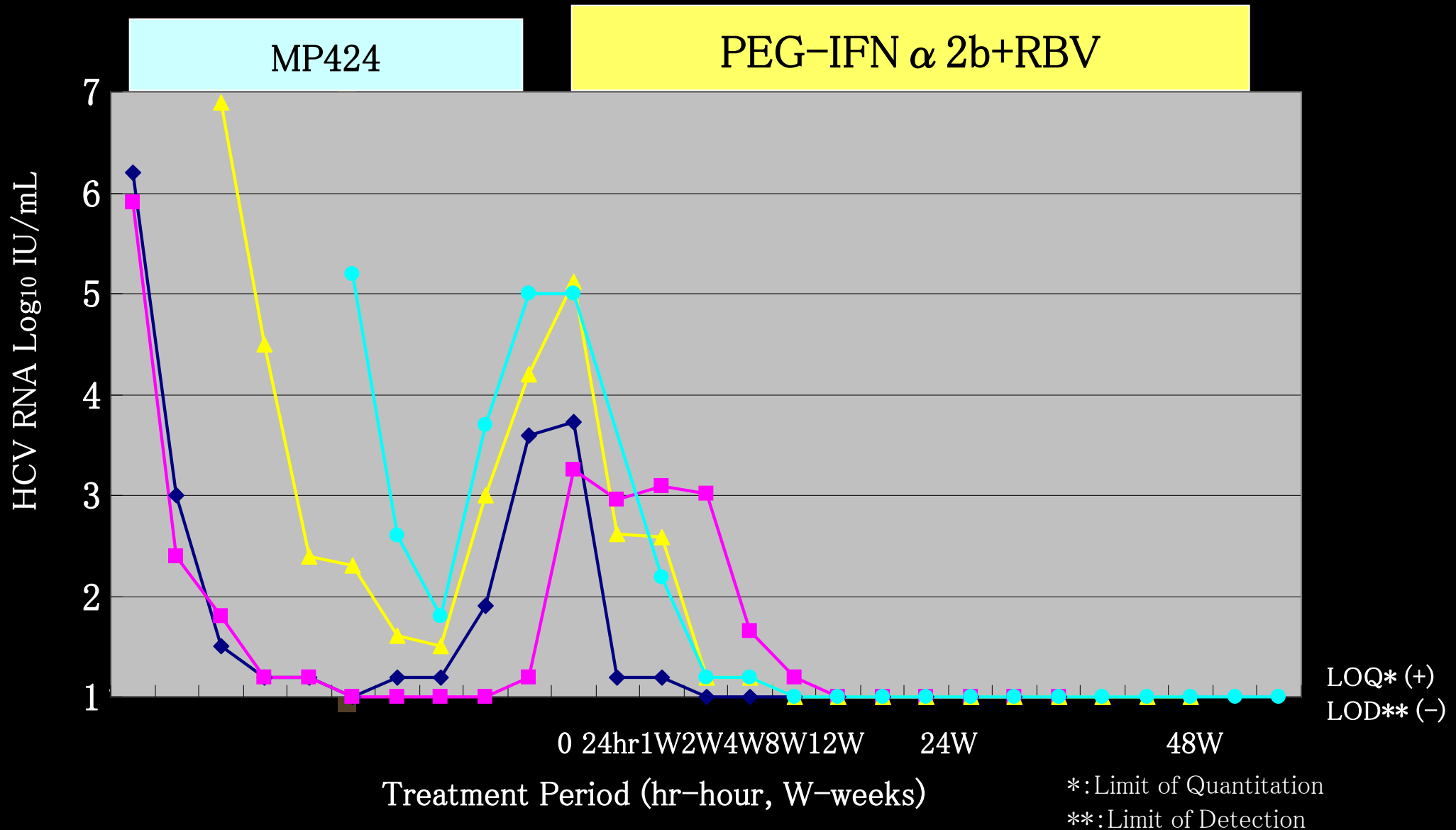
Pt. #3 (58y, F), discontinued due to viral breakthrough



患者背景

Patients	Baseline						
	Age/Sex	HCV RNA (Log IU/mL)	Hb (g/dL)	Core 70/91	ISDR	IL28B (rs8099917)	ITPA (rs1127354)
1	49/female	3.7	10.8	M/W	1	T T	C C
2	59/female	5.1	10.7	W/W	1	T T	C C
3	58/female	5.0	11.7	W/W	3	T T	C C
4	51/female	3.3	10.7	M/W	2	T T	C C

Changes in serum HCV RNA levels



Clinical and Virological Characteristics(2)

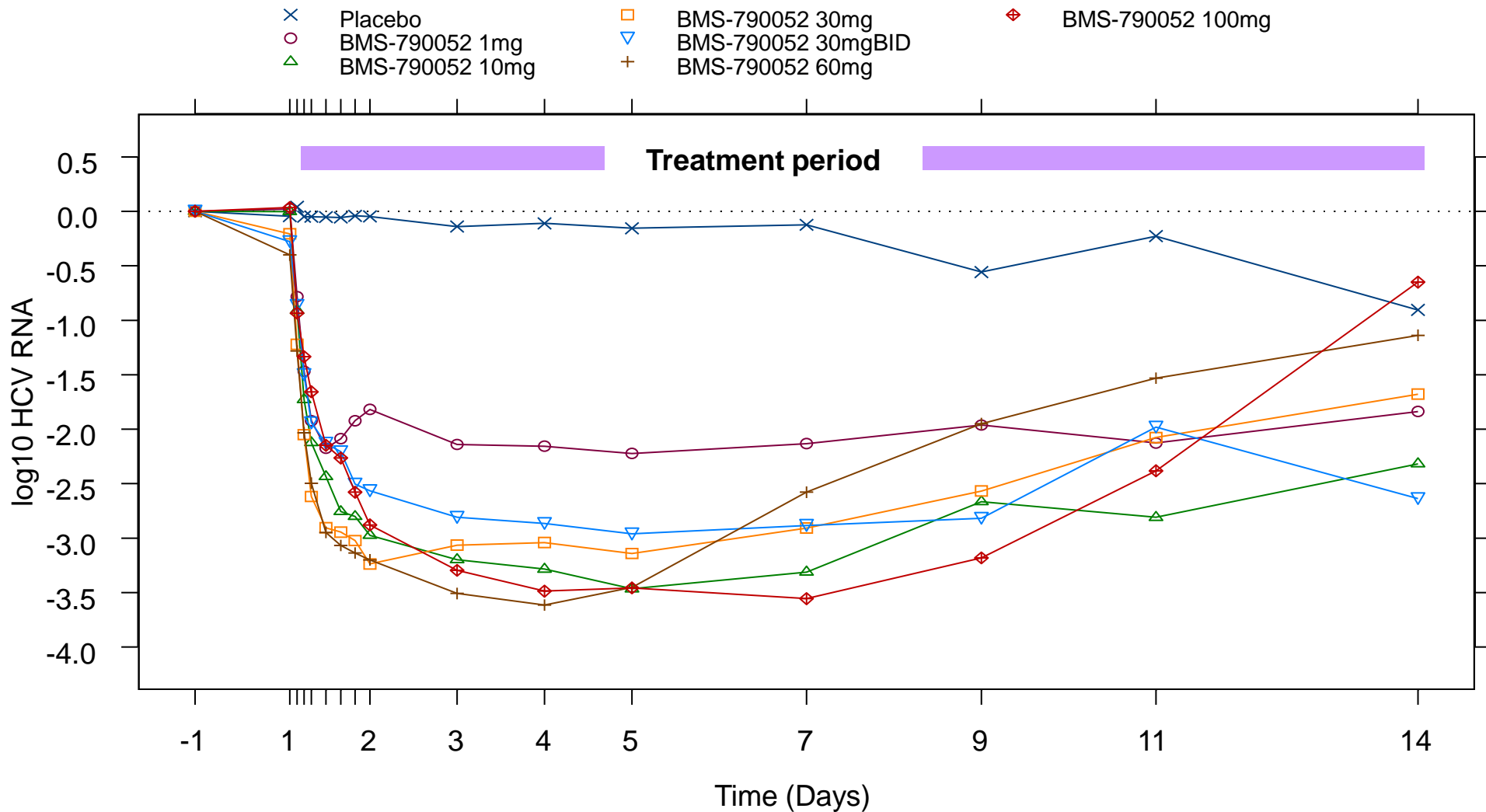
Patients	After the Last Dose of MP 424 [†] (days)	Initial Dose of PEG-IFN α 2b (μ g)	Initial Dose of RBV (mg)	Undetectable HCV RNA (weeks)	Duration of Treatment (weeks)	Effect
1	20	80	400	2	48	SVR
2	13	80	600	8	72	SVR
3	0	80	600	8	48	SVR
4	26	80	400	12	60	SVR
Average	14.8			7.5		

[†]:MP424治療終了もしくは中止後からの期間

Telaprevir単独療法で薬剤耐性が出現しても
Peg-IFN+Ribavirin併用療法で治癒する。

NS5A阻害剤(内服薬)単独の治療効果

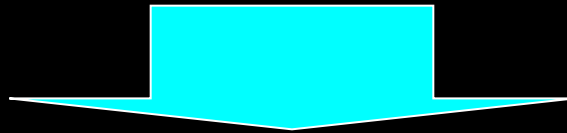
HCV感染患者にBMS-790052 (NS5A阻害剤) 14日間反復投与時のHCV RNA減少量



HCV RNA is set to 25 IU/mL if HCV RNA < LLOQ and to 12.5 IU/mL (LLOQ/2) if HCV RNA is undetectable

BMS-790052 1mg n=4, BMS-790052 10 mg n=4, BMS-790052 30 mg n=4, BMS-790052 60 mg n=4, BMS-790052 30 mg BID n=4, BMS-790052 100 mg n=4, Placebo n=6

NS5A阻害剤単独治療ではプロテアーゼ阻害剤と同様短期間に
変異株が出現し長期的な効果は得られなかった(欧米)

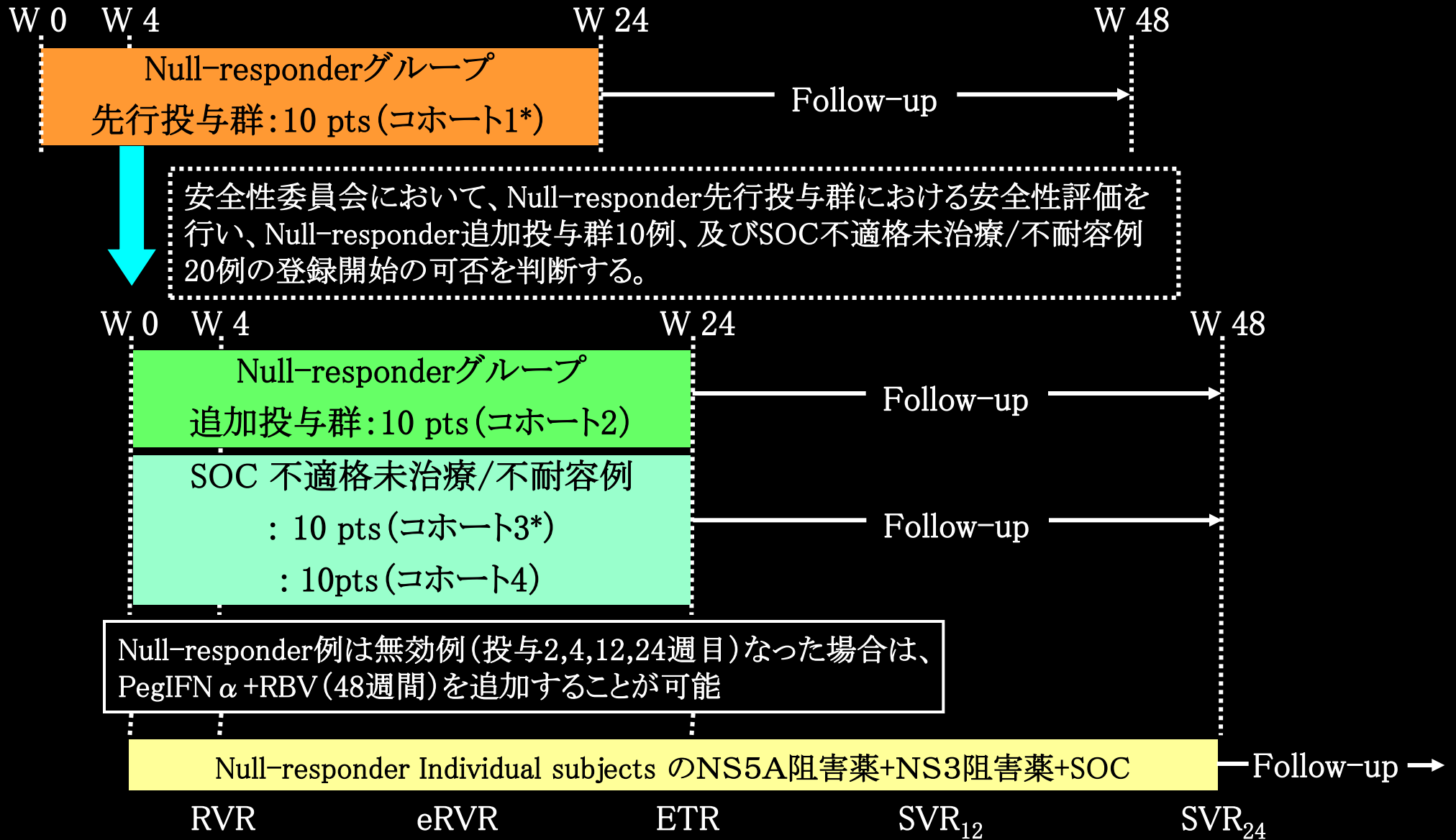


内服薬の組み合わせで変異株の
出現を抑えられるか？

NS5A阻害剤・プロテアーゼ(NS3)併用療法

- ・ NS5A阻害薬
 - HCV非構造蛋白質5A(NS5A)阻害剤
 - 1日1回、経口投与
- ・ NS3阻害薬
 - HCV NS3プロテアーゼ阻害剤
 - 1日2回、経口投与

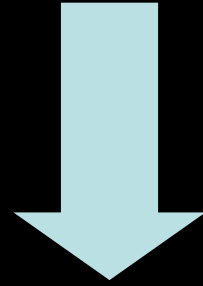
日本のNS5A阻害薬＋NS3阻害薬併用療法の試験デザイン



* : コホート1,3の症例は投与開始日、2週目に24時間PKを実施

前治療peg・リバ無効例にNS5A阻害薬 + NS3阻害薬
の前期第2相併用療法試験(安全性試験10例)の
治療効果は、10例 全例が治癒した。

日本ではNS3阻害剤とNS5A阻害剤
内服薬2剤の併用によりIFNを用いないで
難治例も80%以上の症例で慢性肝炎が治癒する。



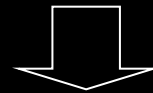
わが国のC型慢性肝炎の治療は、
IL-28, *Core aa70*, *ISDR* の測定が不要なく
内服薬のみの治療がいずれメイン治療の時代へ？

日本の1型症例の近未来の治療方向性

インターフェロン単独療法



インターフェロン・リバビリン併用療法



インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ3者併用療法



内服2剤 (NS5A阻害剤・プロテアーゼ阻害剤) 併用療法

(無効例はSOC+NS5A阻害剤・プロテアーゼ阻害剤4剤併用療法)

我が国のC型慢性肝炎治療は完成が近づき、
今後は発癌機構の解明と発癌予防法の進歩
に力を注ぐ必要がある。

ご清聴ありがとうございました