


# 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)

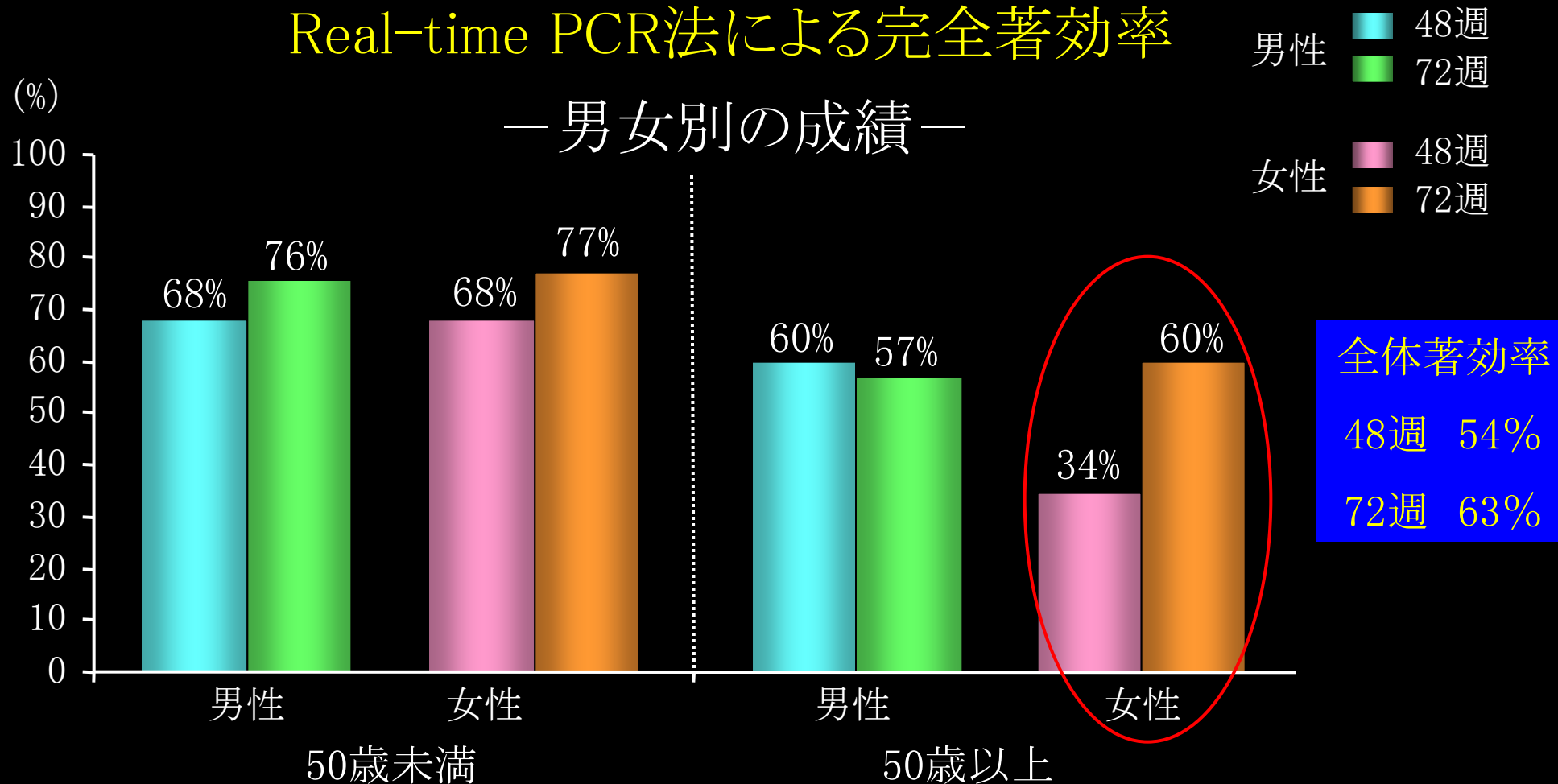
インターフェロン  
少量長期療法

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

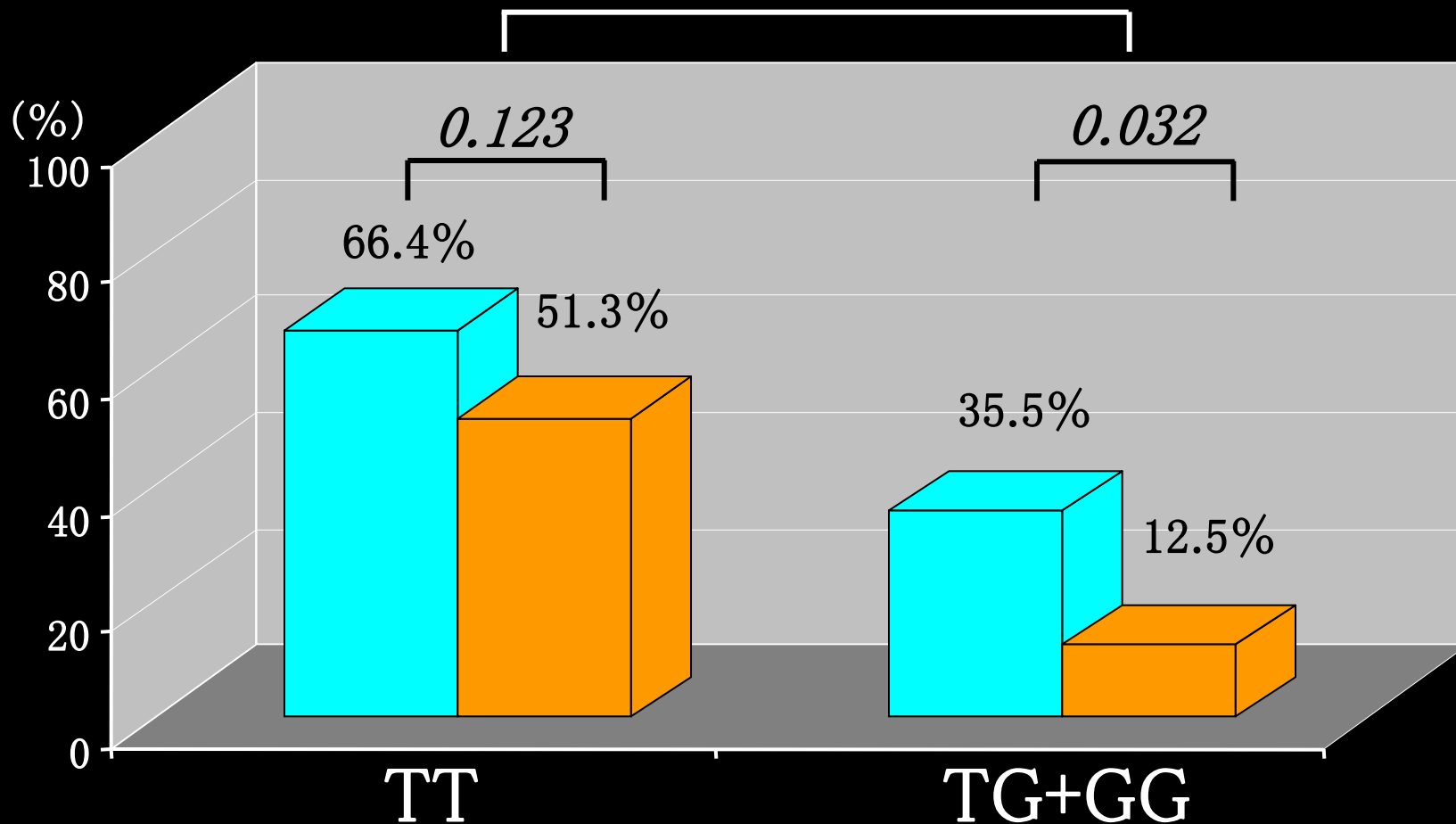


Peg-IFN+Ribavirin併用療法の72週間投与は48週間投与の治療効果不良の50歳以上の女性でも60%と高率であった。

# 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

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



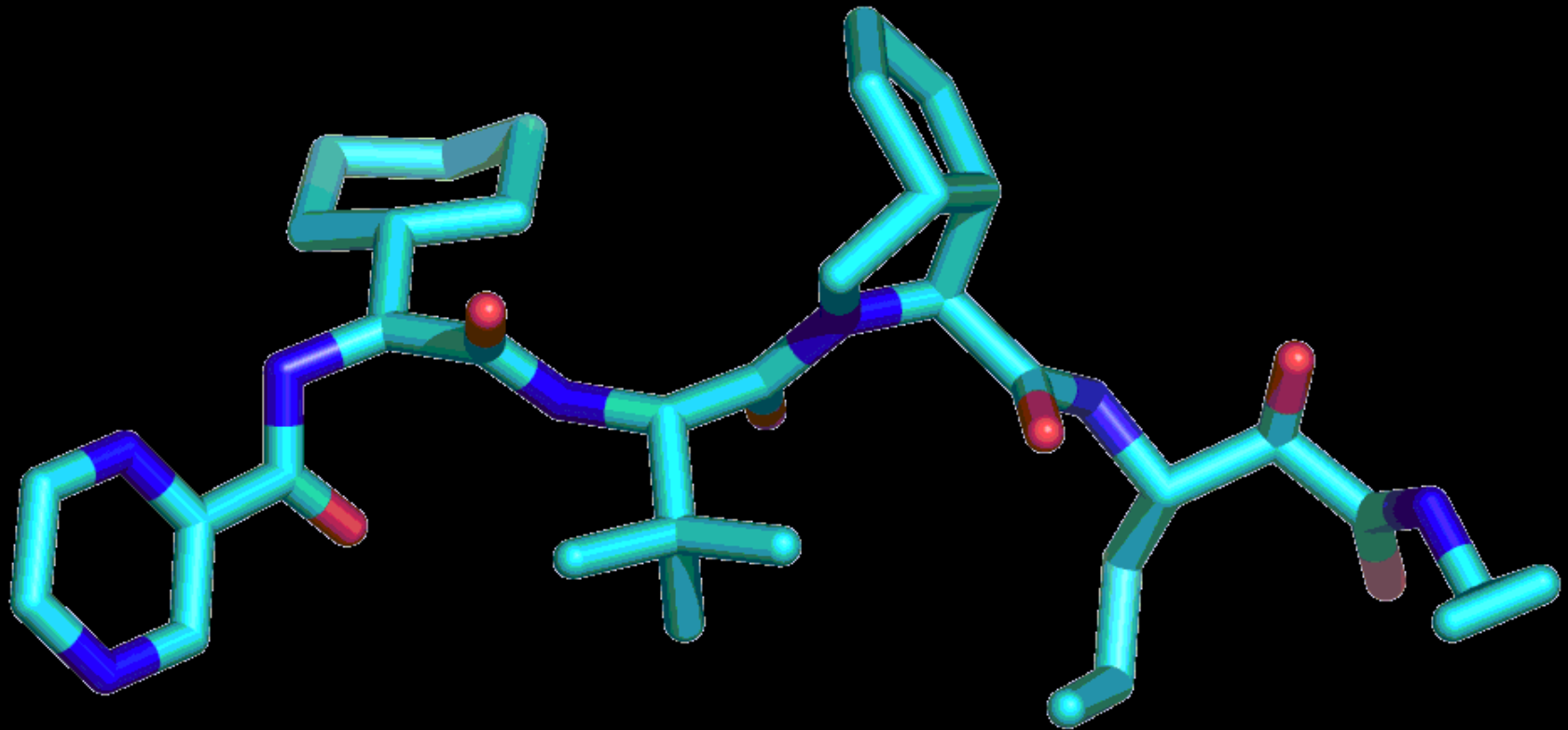
# PEG/RBV併用療法の治療効果に寄与する因子 (多変量解析)

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

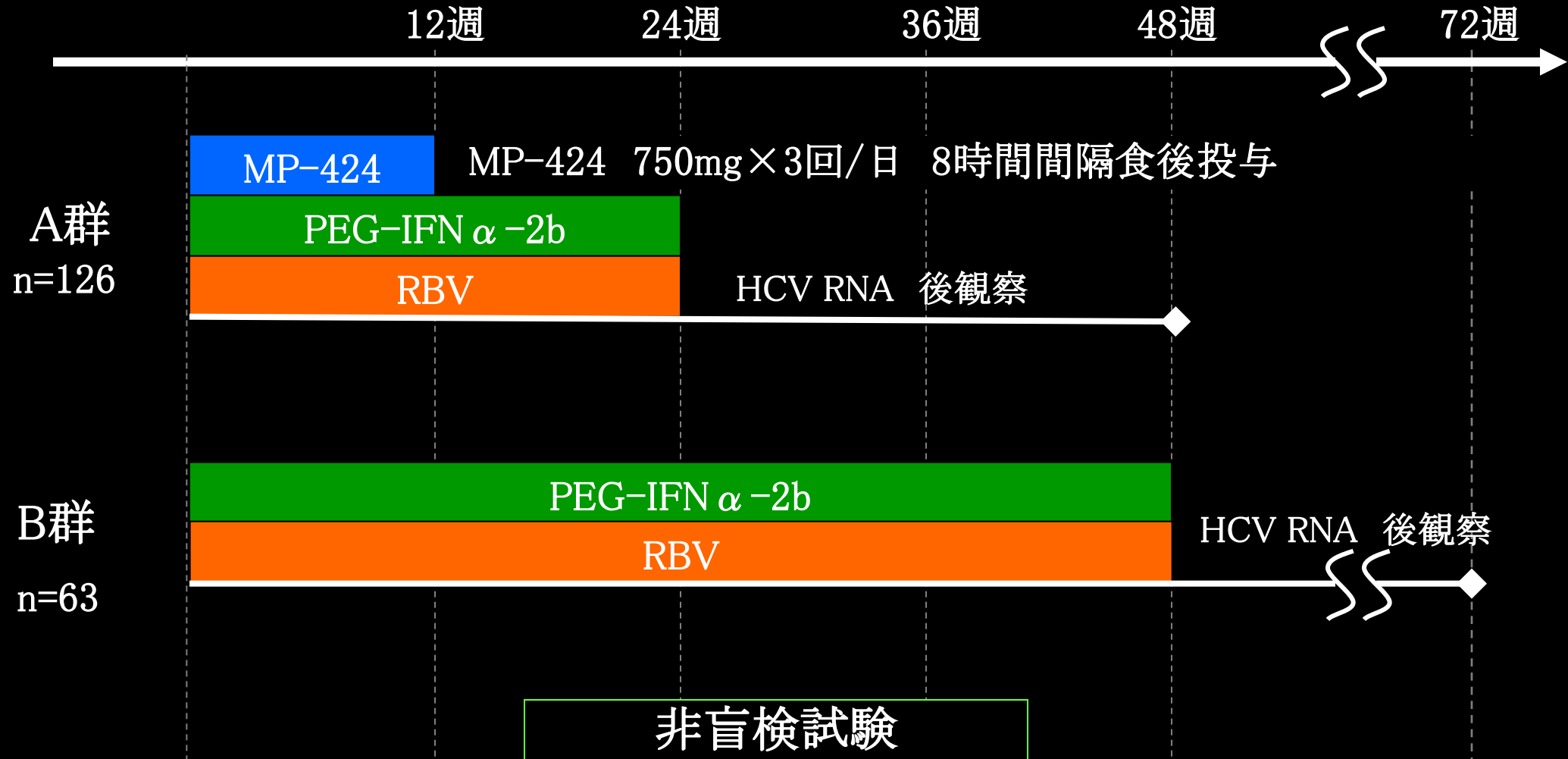


Mol. Wt.: 679.85

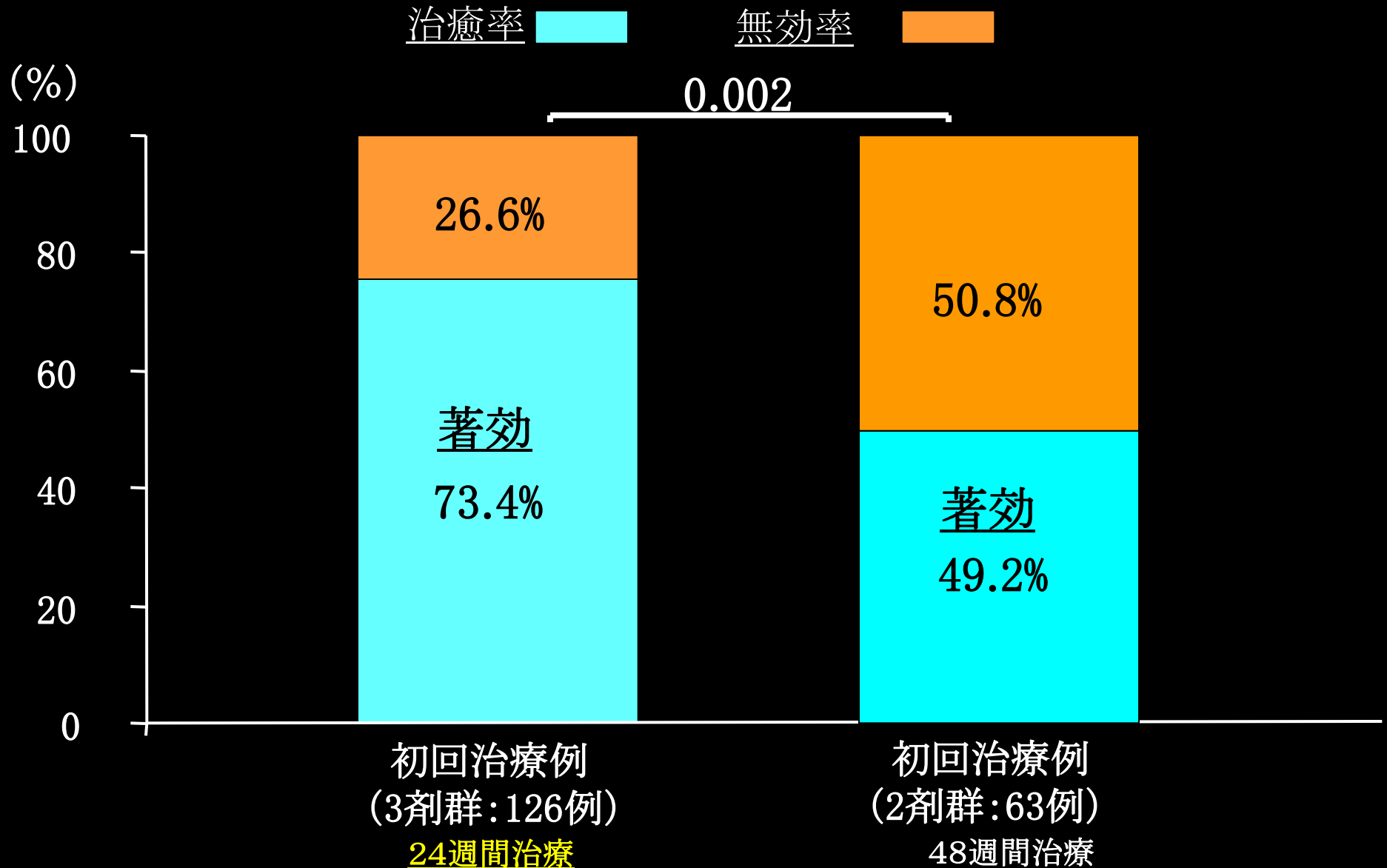


# 日本の治験成績(第Ⅲ相試験) 初回治療例の治験デザイン

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

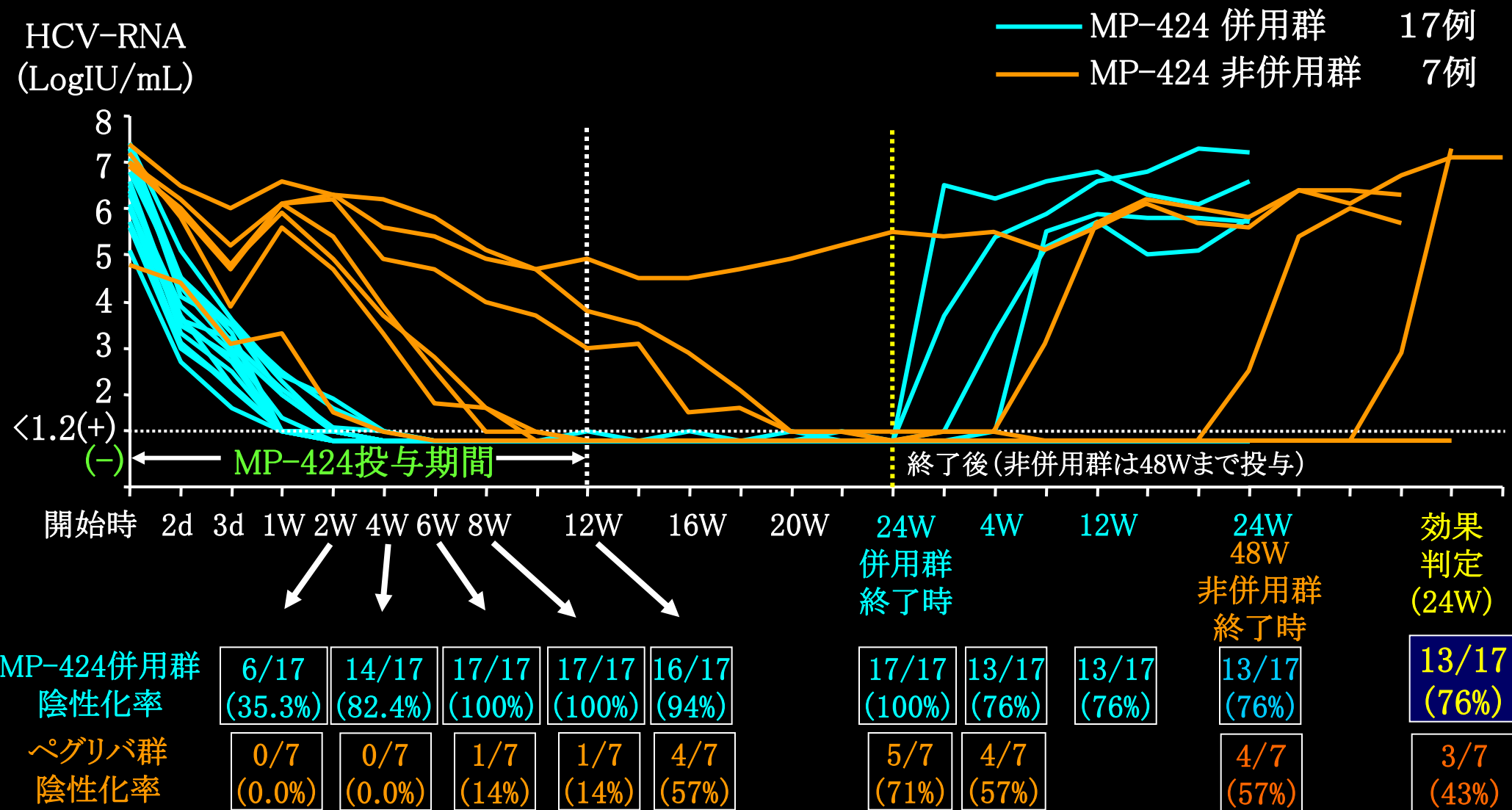
年齢(中央値) 23~63歳(55歳)

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

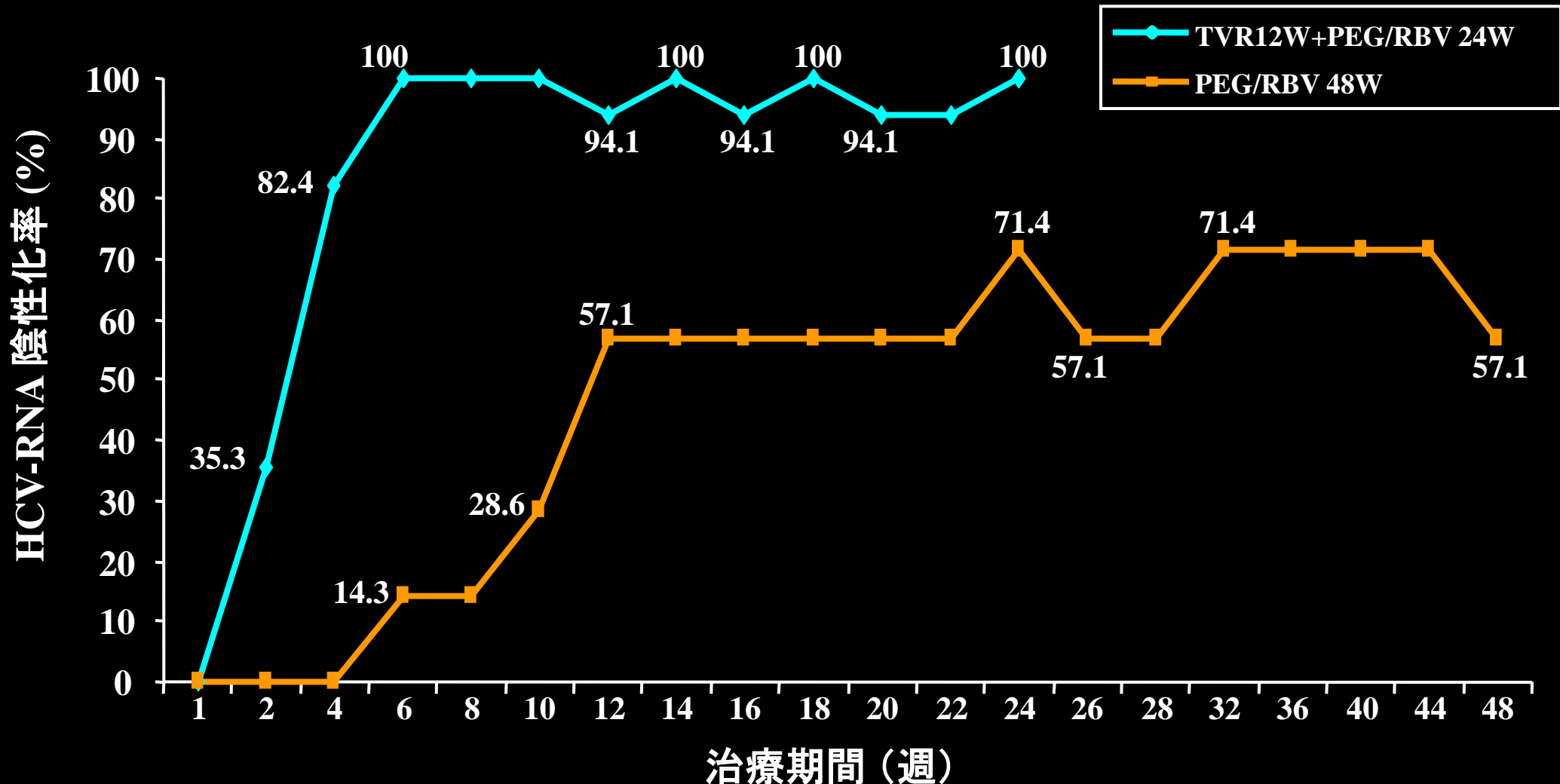
# 虎の門病院にてC型慢性肝炎(初回治療例)を対象にしたMP-424の第Ⅲ相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移



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)

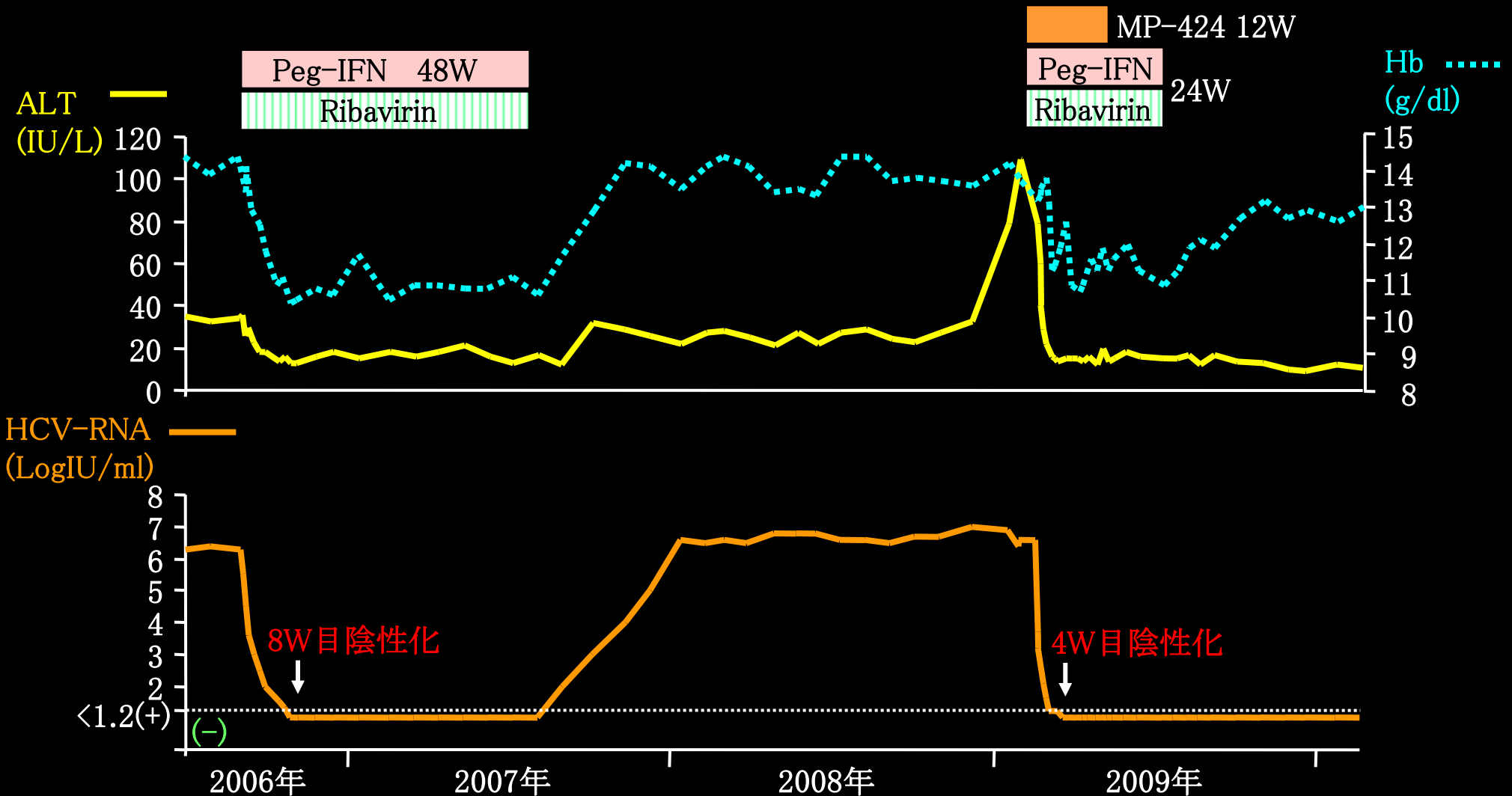
前治療 { IFN単独:4例  
IFN+Ribavirin:3例  
Peg-IFN+Ribavirin:22例



# 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

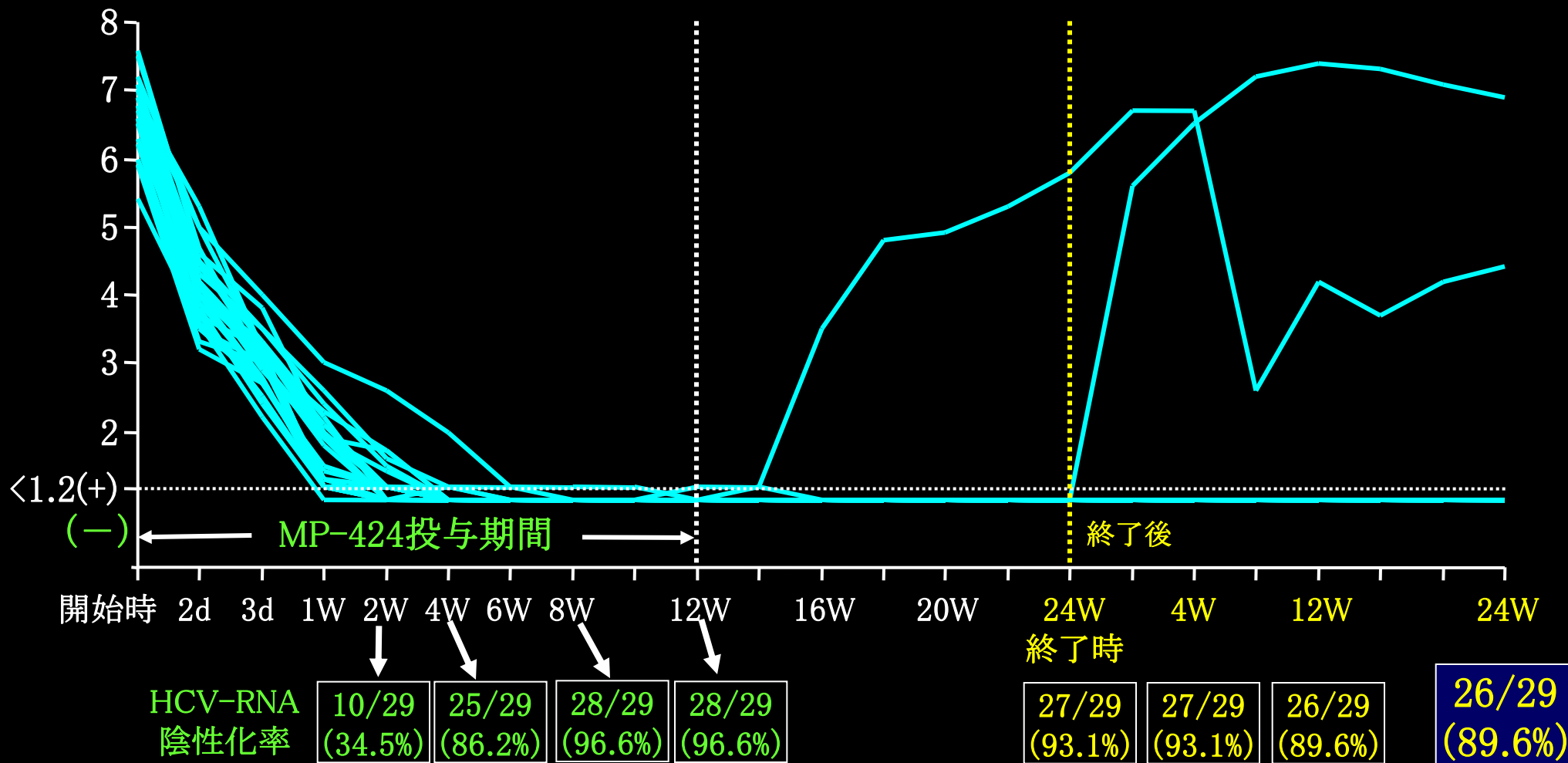
症例 58y F HCV genotype 1b

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)

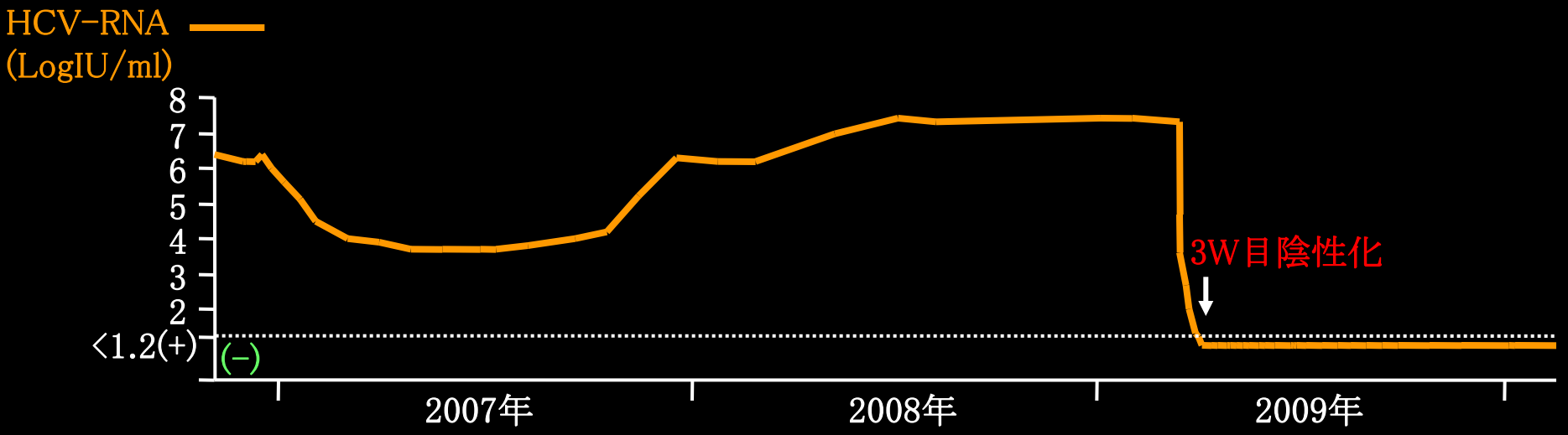
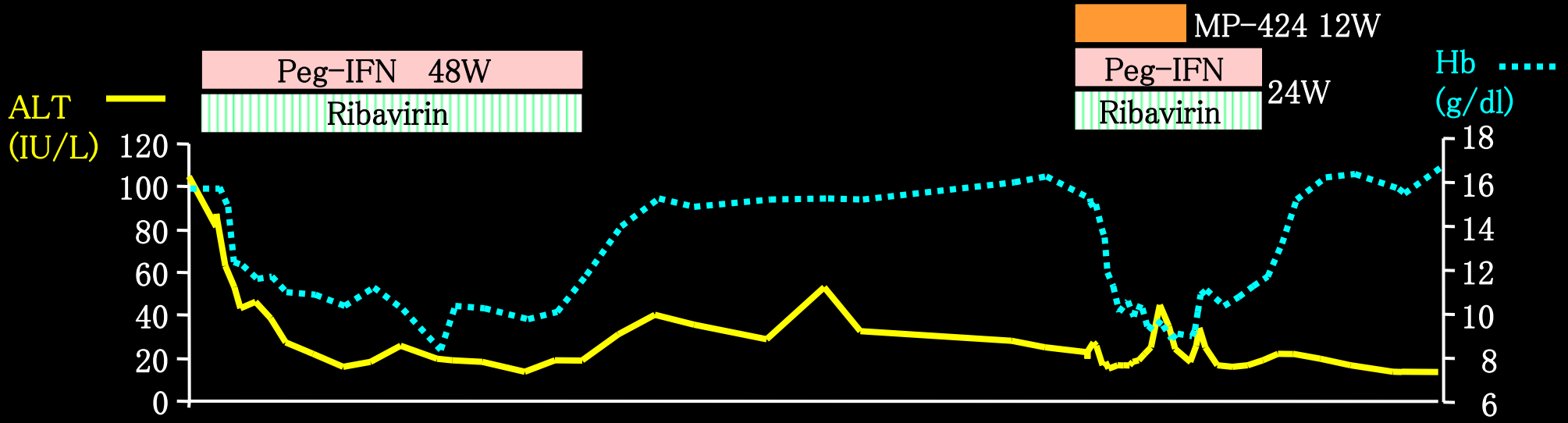
ウイルス量(中央値)  
(Taqman法) 5.8~7.4Log IU/mL (6.6Log IU/mL )

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		終了 12W	24W 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？)

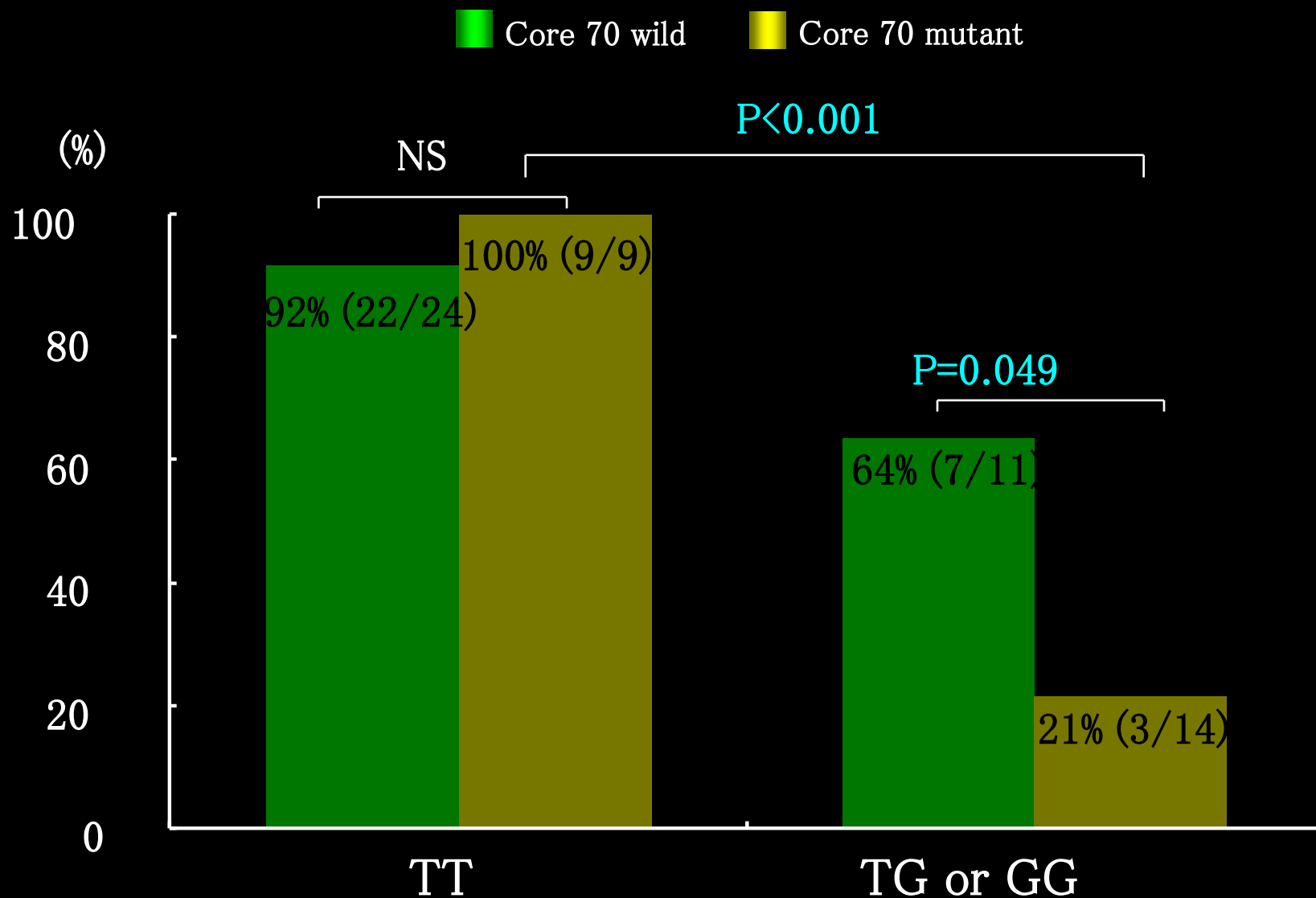


# Telaprevir(MP-424)+PEG-IFN/RBV24週併用療法

背景	N=61
年齢 (y)	23-65 (56)
性別 (M/F)	34/27
ALT (IU/L)	12-175 (39)
$\gamma$ GT (IU/L)	9-229 (36)
Hb (g/dL)	12.5-16.6 (14.4)
血小板 ( $\times 10^3$ 個/ $\mu$ 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

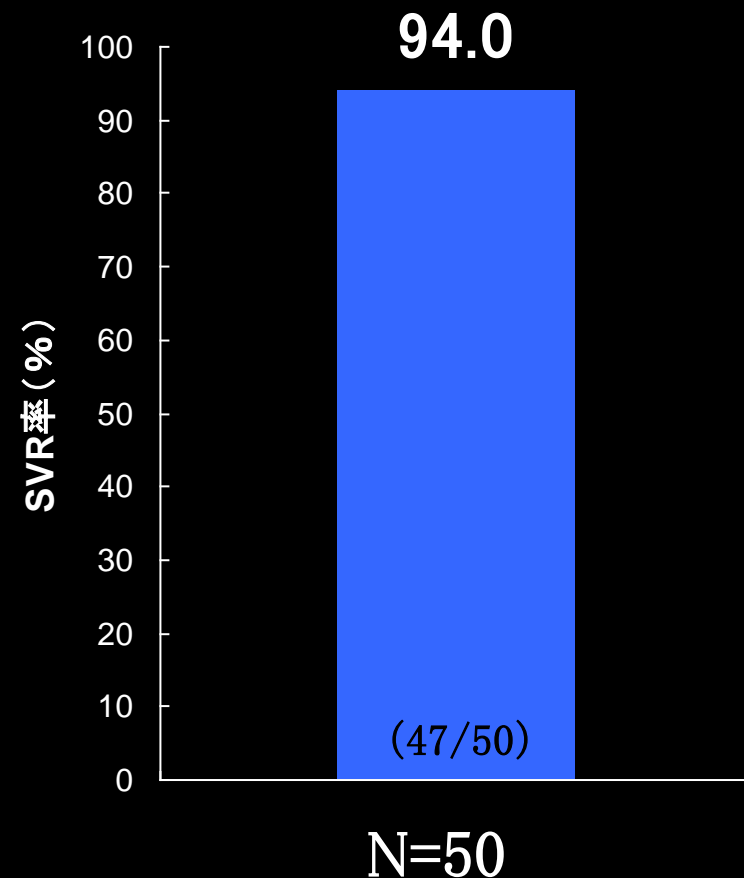
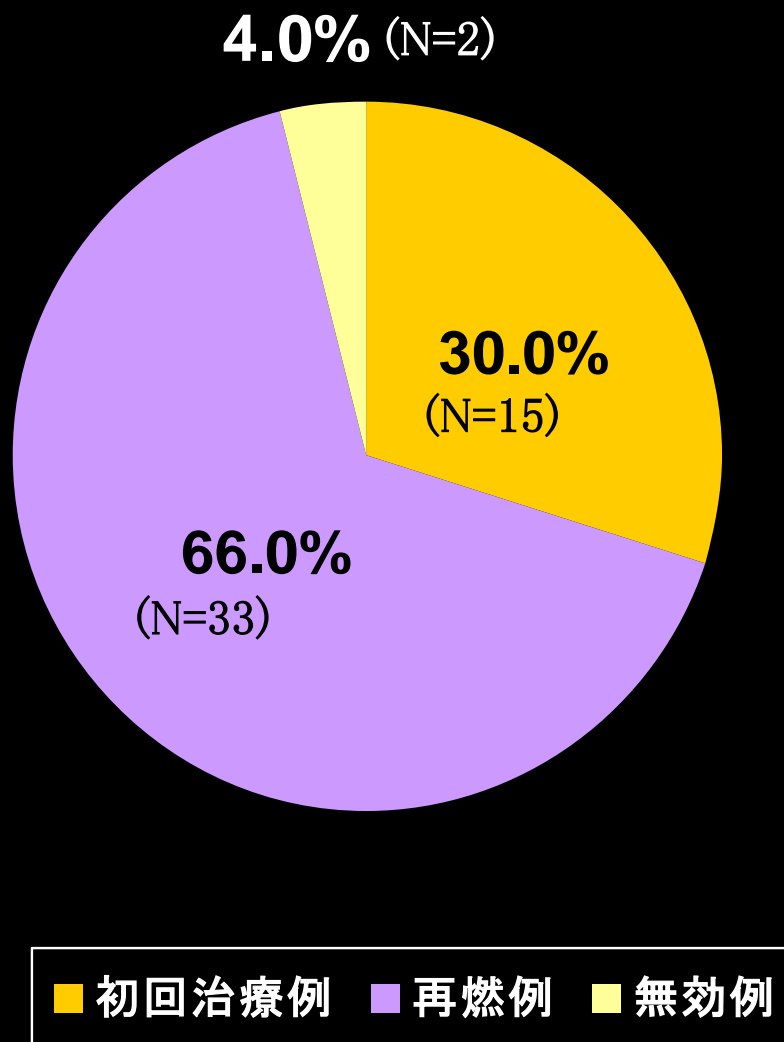


# HCV-1b・高ウイルス量におけるPEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV/TVRのSVRに寄与する因子(多変量解析)

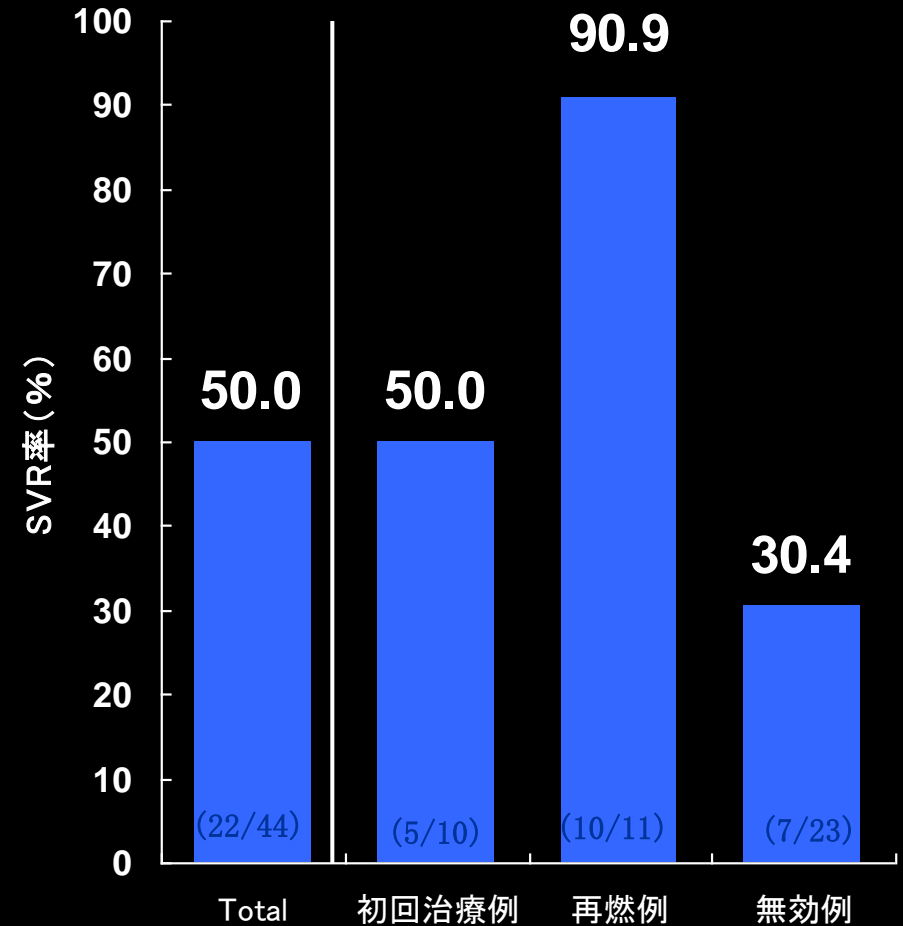
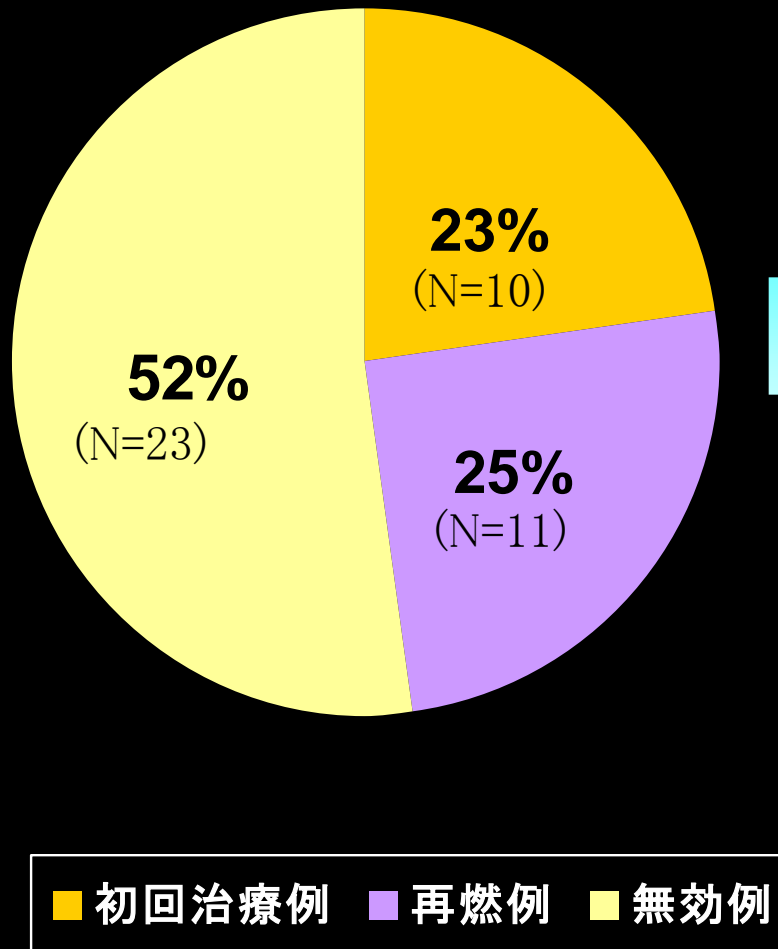
Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
rs8099917 genotype	1: TG+GG	1	<0.001
	2: TT	10.7 (3.17-35.9)	
Substitution of aa70	1: Gln70 (His70)	1	0.028
	2: Arg70	3.94 (1.16-13.3)	

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)

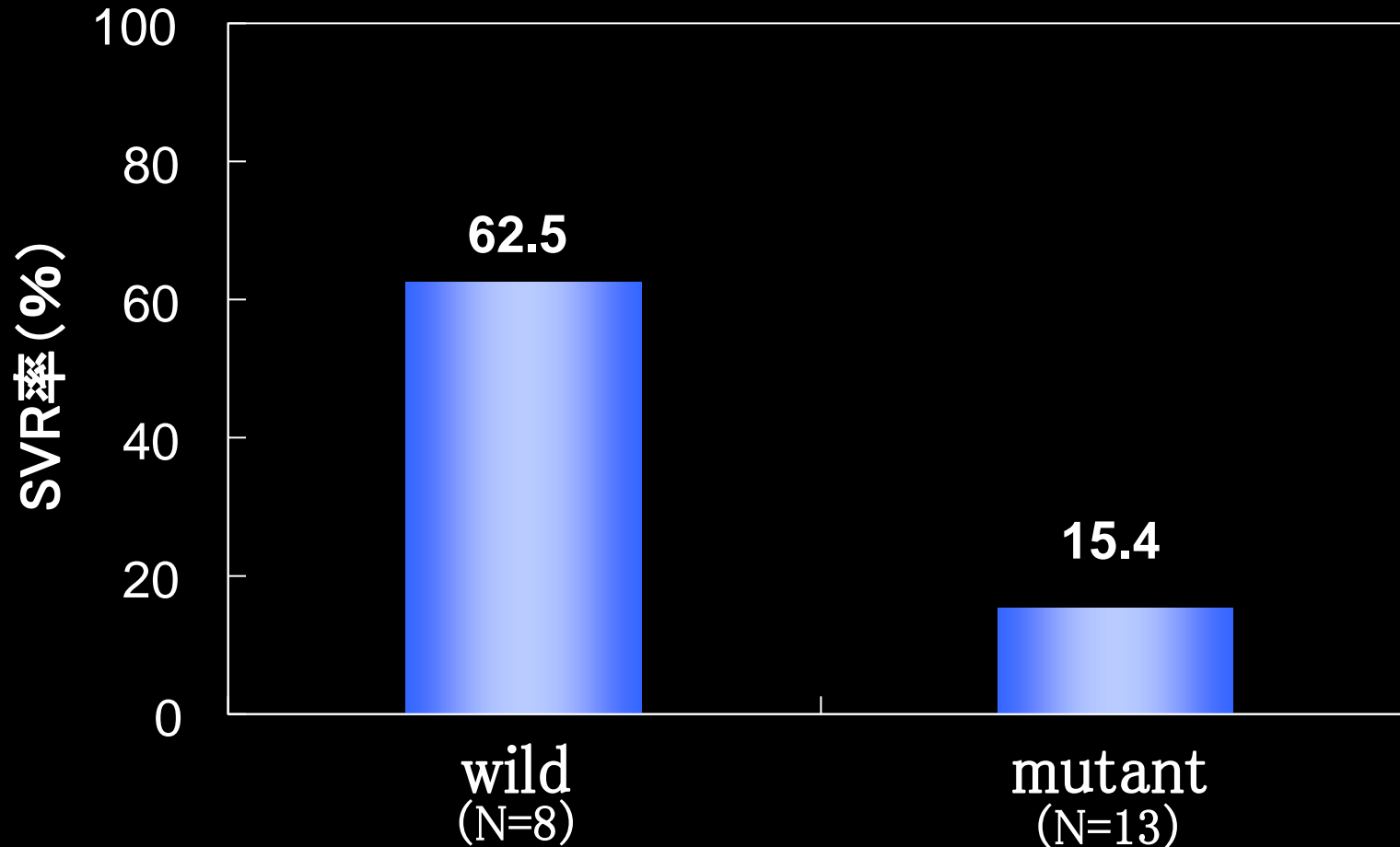


# IL28B TG/GG症例に対する3剤併用療法の効果 (3施設成績)



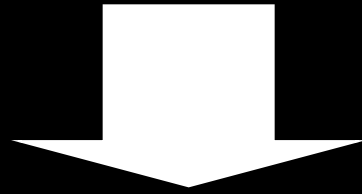
N=44

# 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 $\alpha$ 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

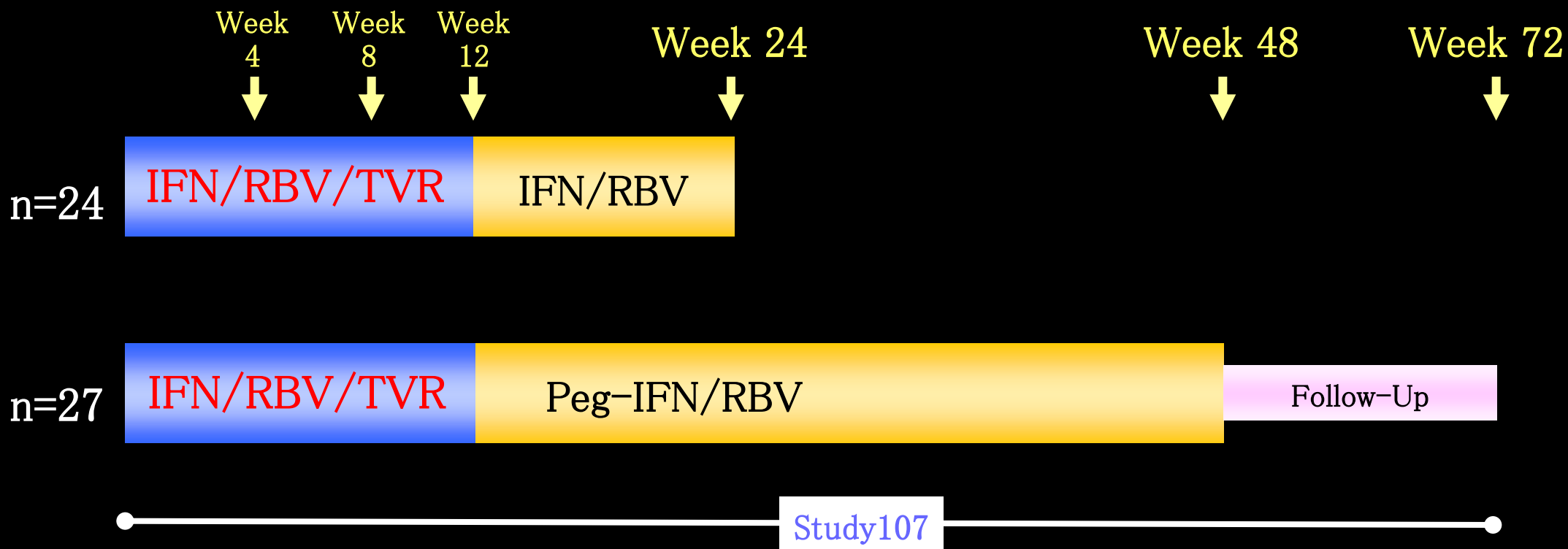
		0	12	24	+4	+8	+12	+24 (週)	治療効果	
		TVR 12Wk								
		PEG/RBV 24Wk								
Case IL28	aa70	前治療								
1	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
2	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
3	TG	Wild	RNVR	RNA(-)					SVR	
4	TT	Wild	-	RNA(-)					SVR	
5	GG	Wild	ANVR	RNA(-)				耐性検出(-)	Relapse	
6	TG	Mut	RNVR	RNA(-)				耐性検出(-)	Relapse	
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。

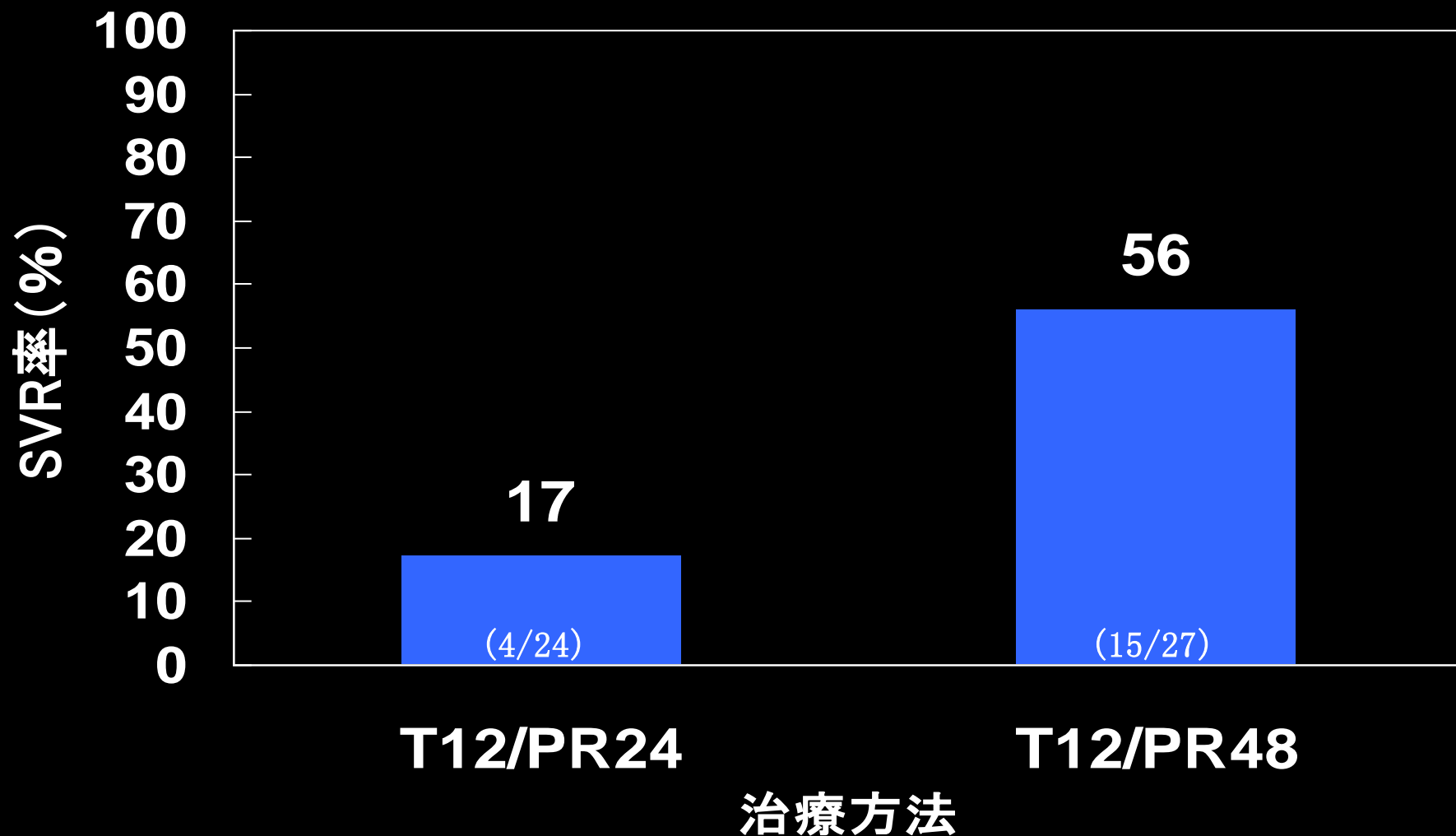


前治療無効例でPeg-IFN・リバビリン・プロテアーゼ阻害剤  
24週間治療終了時HCV-RNA陰性例を  
Peg-IFN+リバビリンの投与期間を48週間に延長すると  
治療効果どうなるか？

# 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 $\alpha$ 2b/RBV/TVRの詳細

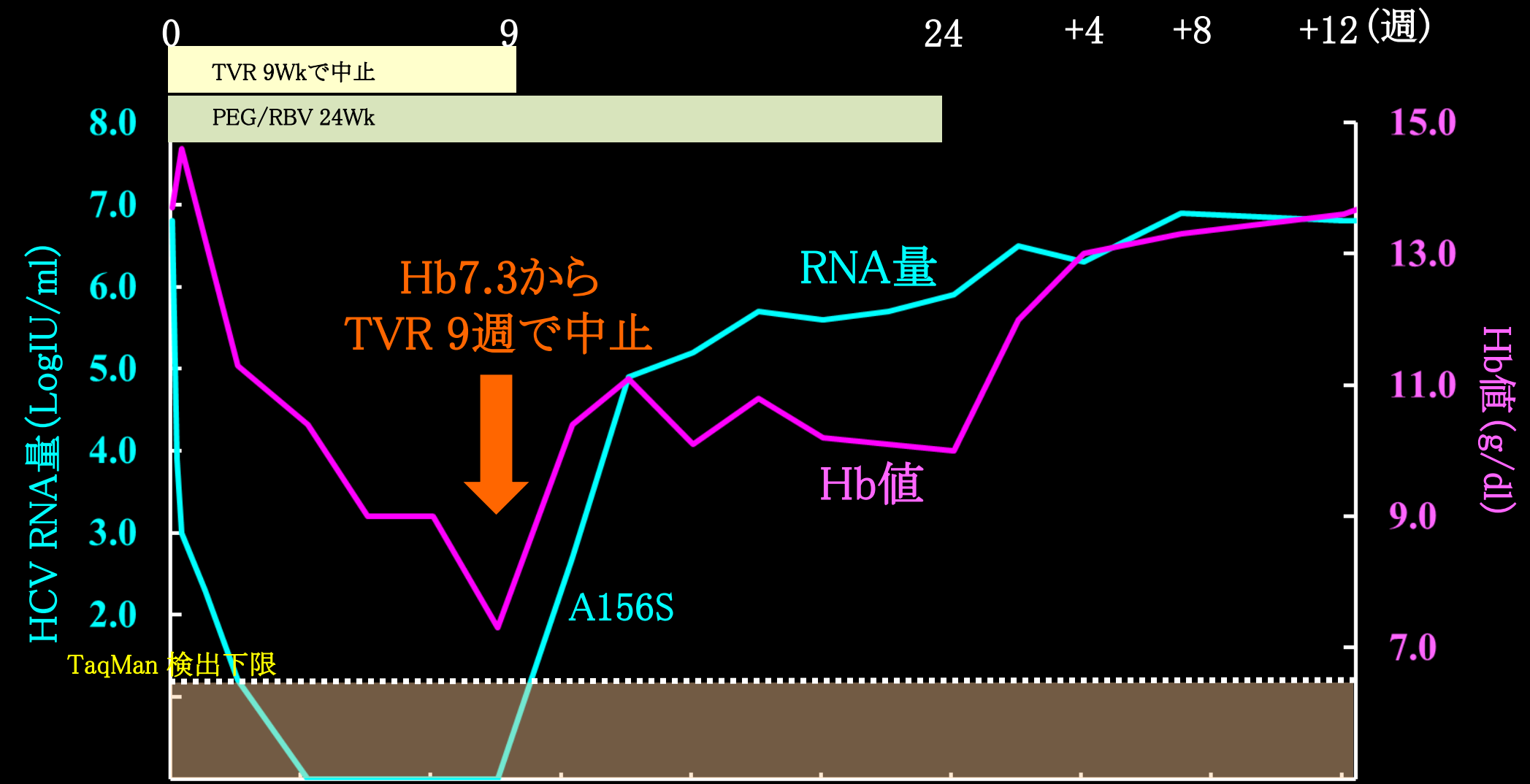
\* Relative(R) NVR: 2log以上低下するNVR  
 Absolute(A) NVR: 2log低下しないNVR

		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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	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

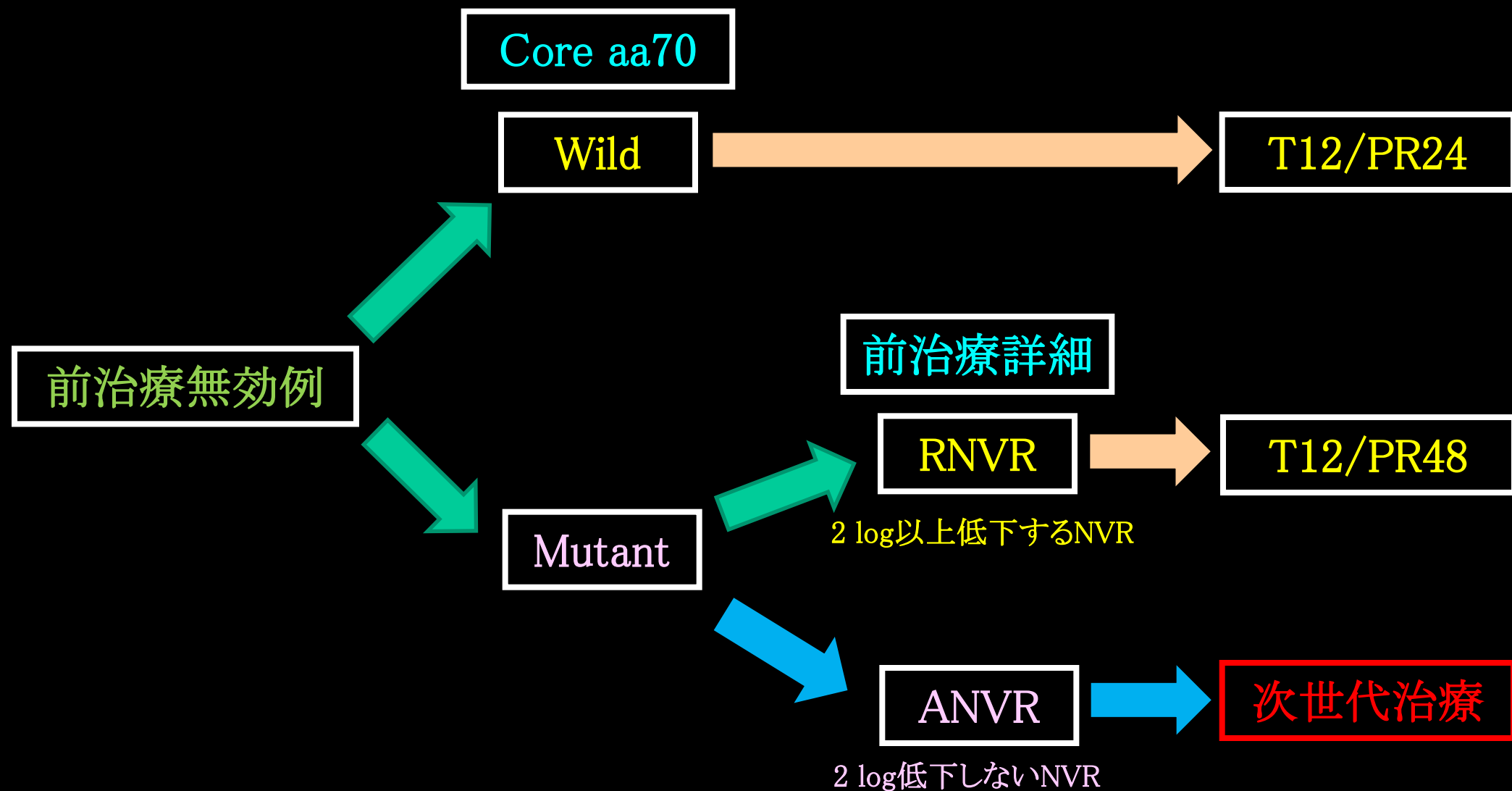
前治療無効例の女性・血小板低値・Hb14以下・ITPA major-homo (CC)はRBVあるいはTelaprevirを早期減量することにより治療継続を目指す

## 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



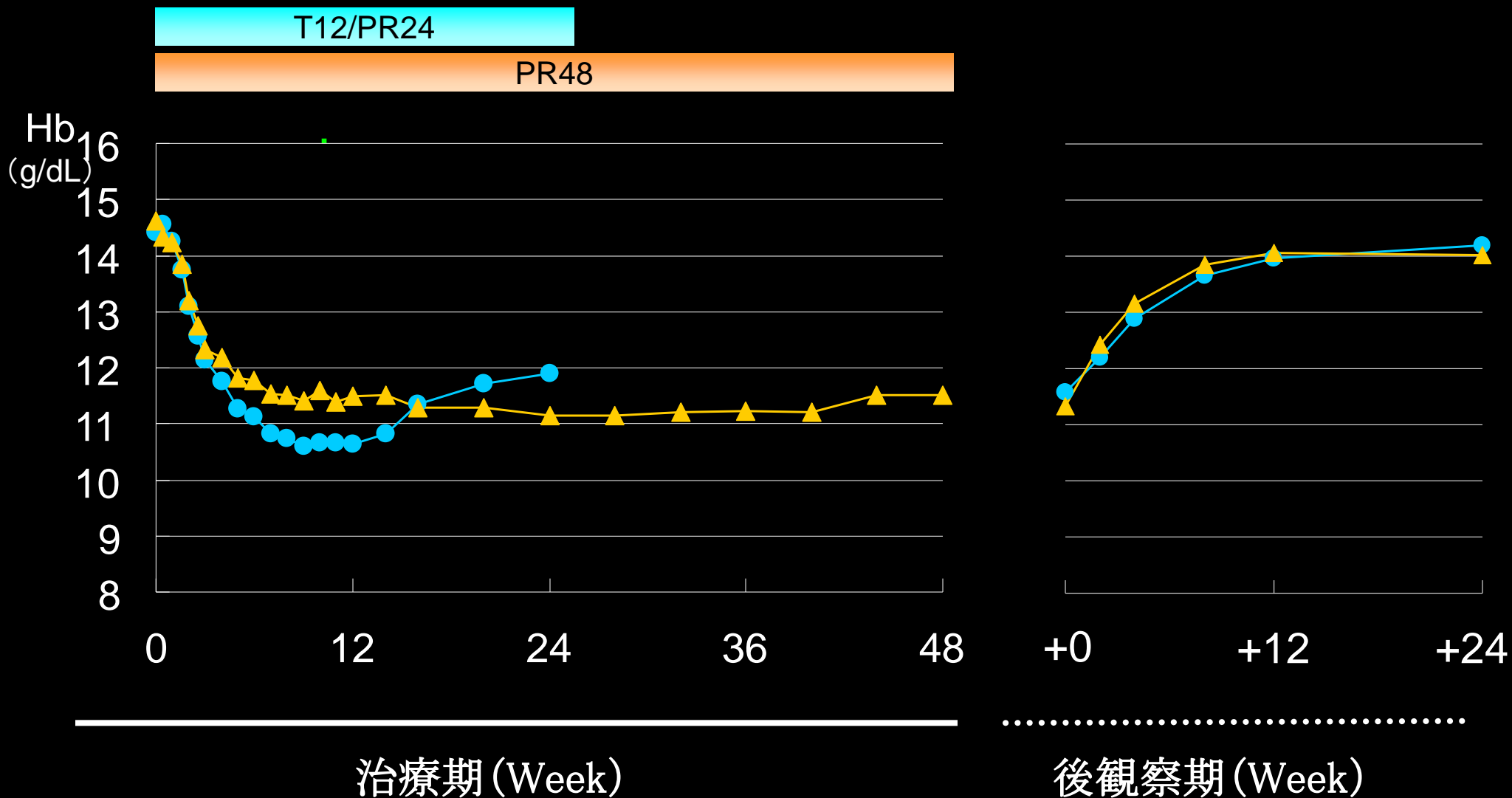
\* Relative(R) NVR: 2log以上低下するNVR  
Absolute(A) NVR: 2log低下しないNVR

# PEG/RBV/Telaprevir と PEG/RBVの 副作用の比較

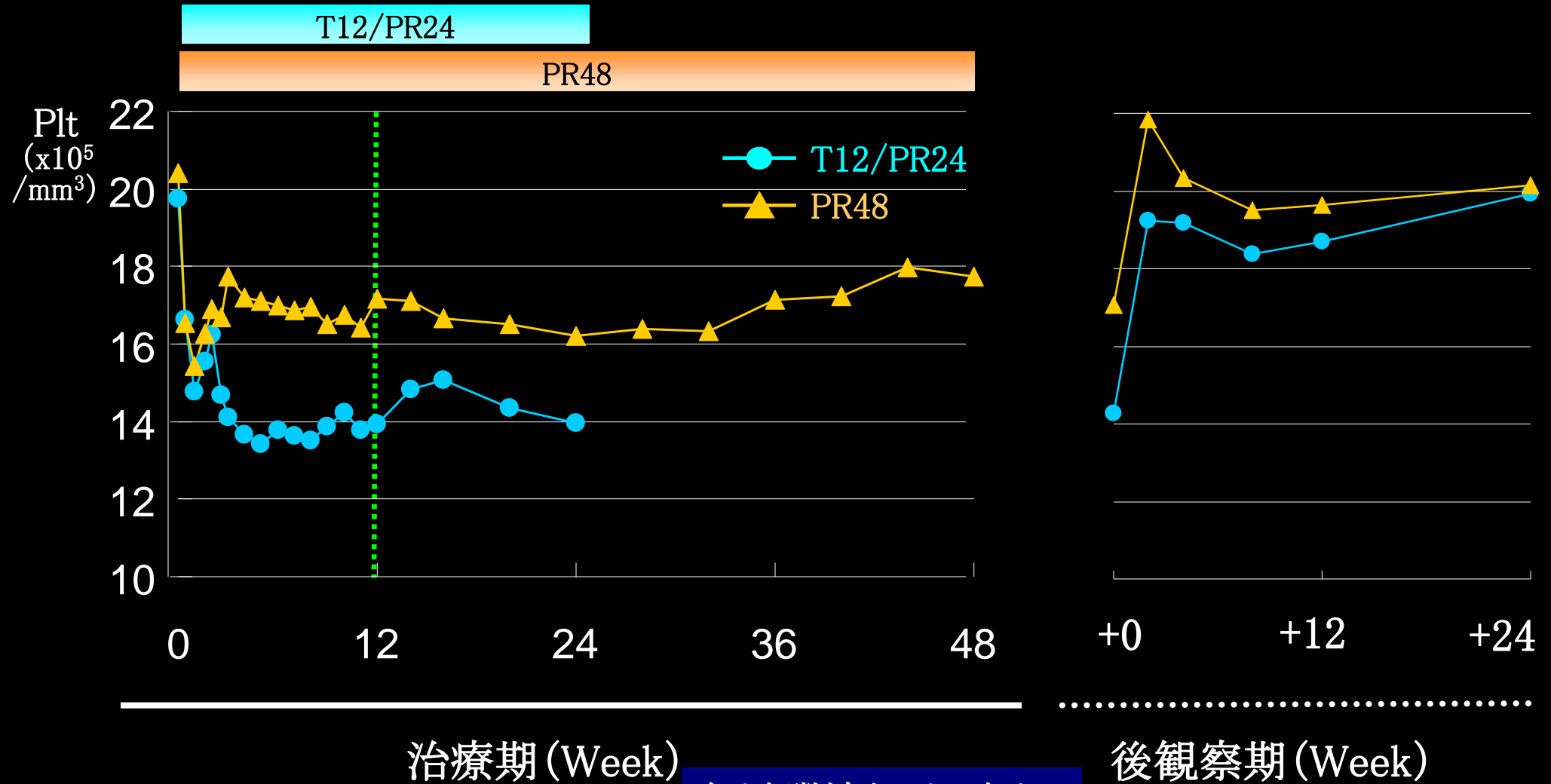
1.血球系検査値異常

2.皮膚症状

# 初回治療例 ヘモグロビン量推移



# 初回治療例 血小板数推移

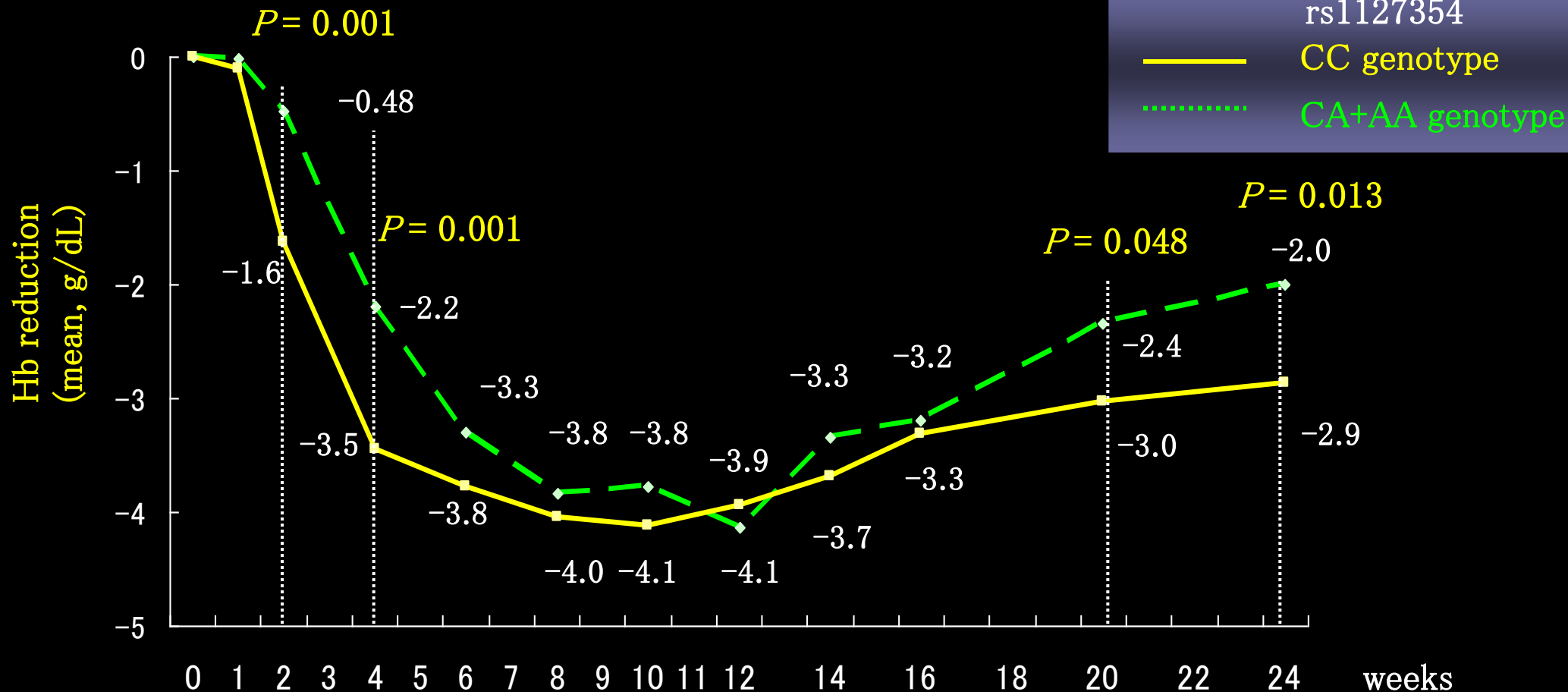


血小板数減少による中止：  
3剤併用群 2例

# ITPAからみた3者併用療法中のHbの減少量の推移

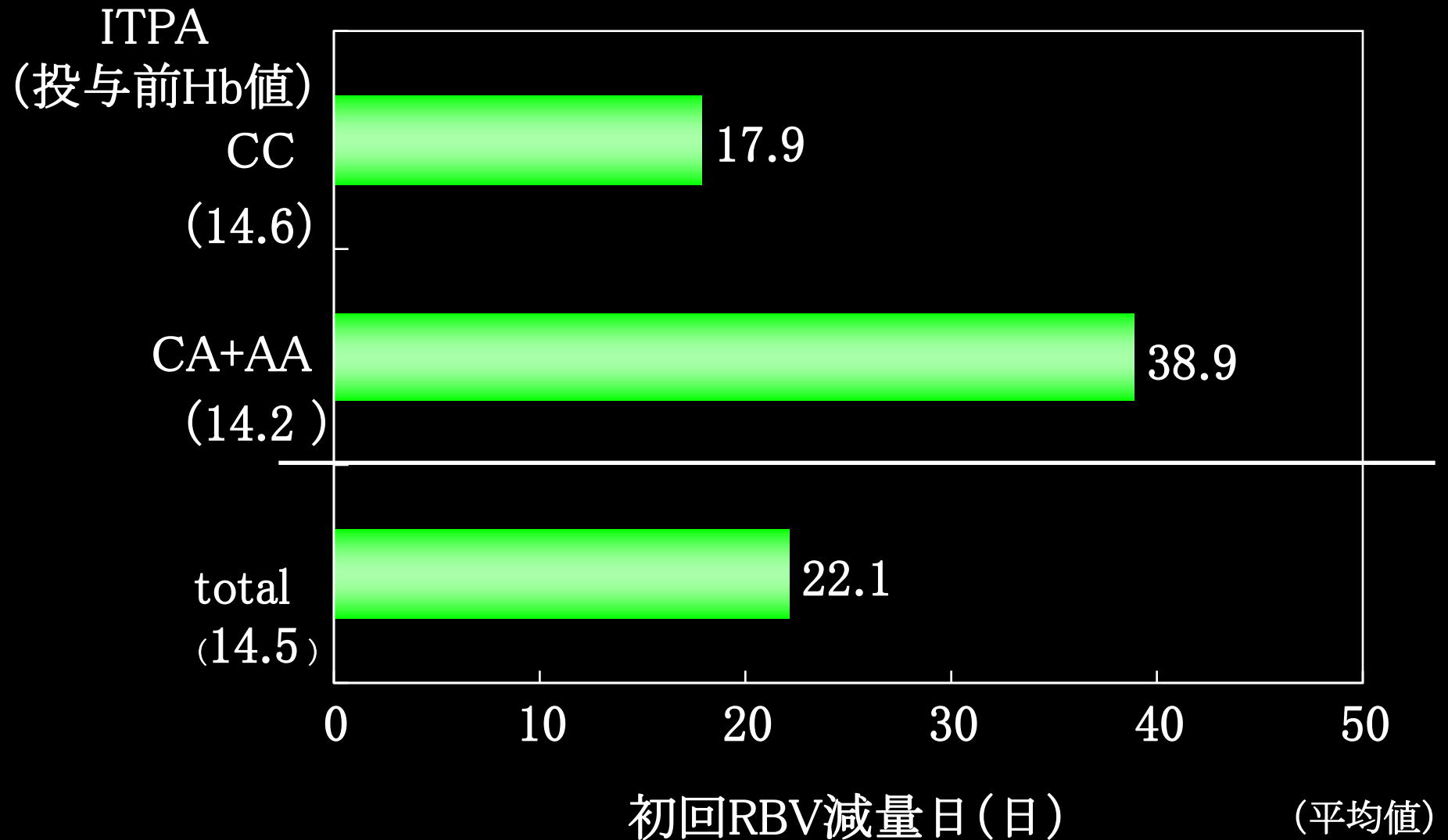
PEG/RBV/TVR

PEG/RBV



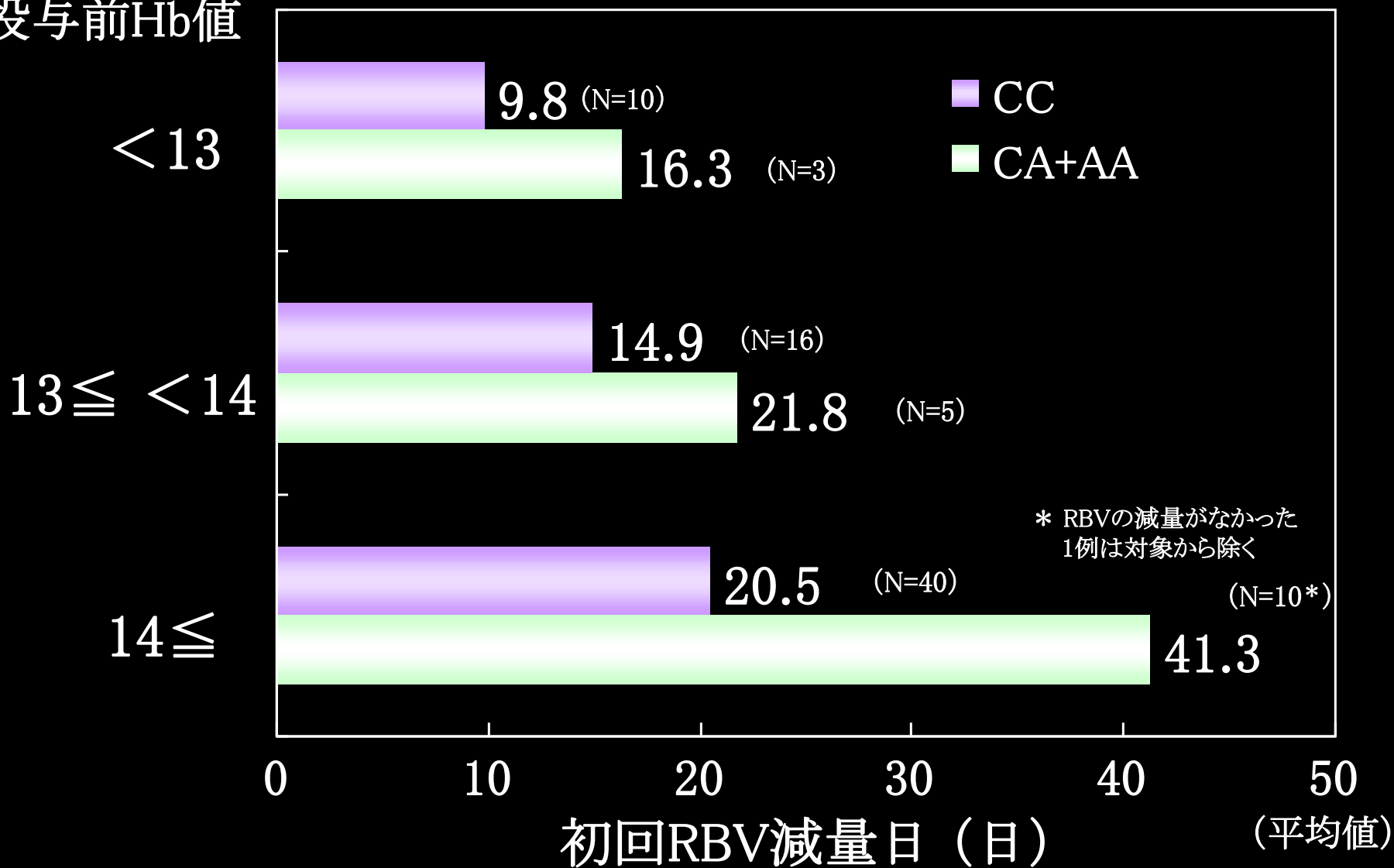
CA+AA (n=12)	12	12	12	12	11(0)	9(2)	8(3)	7(4)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
CC (n=49)	49	49	49	49	48(0)	46(0)	44(1)	39(5)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)

# 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



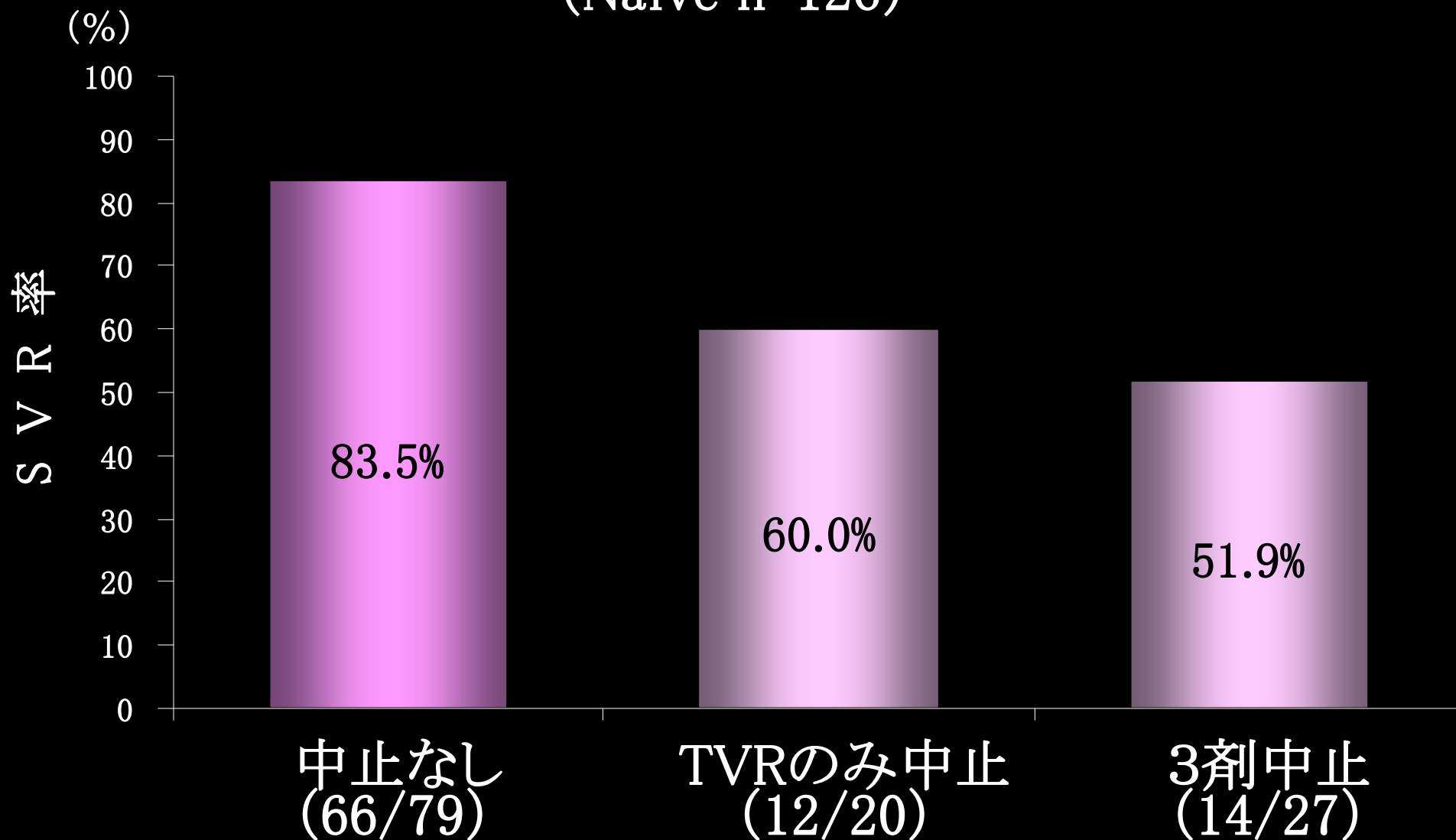
## 三剤併用療法の効果をより高めるための Hb 低下に対する対策のまとめ

Hb 低下に対しては、Hb 絶対値ばかりでなく  
 $\Delta$ 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。

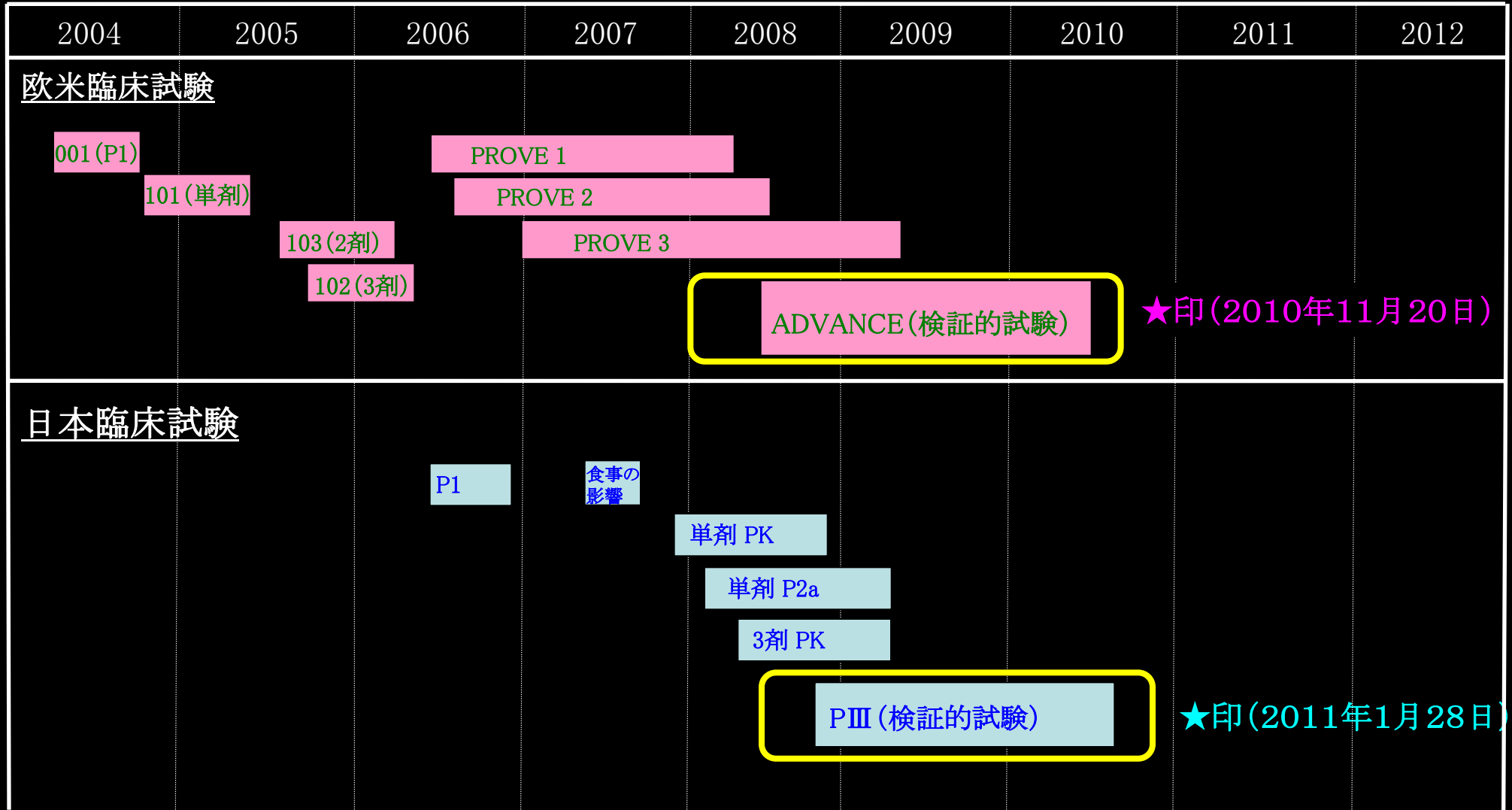


# 治験薬投与中止の有無別SVR率

(Naïve n=126)

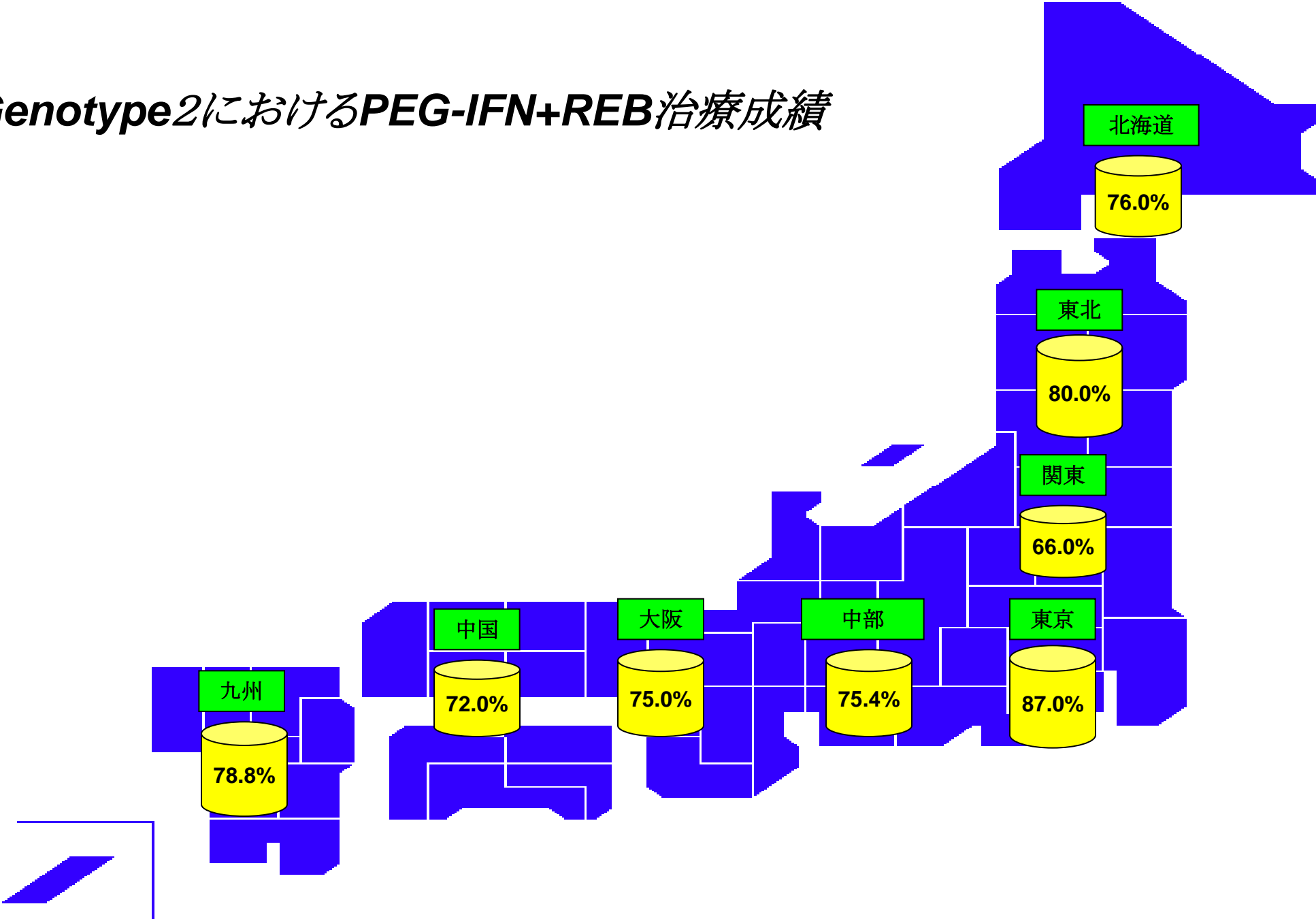


# Peg-IFN+リバビリン+Telaprevir (MP-424/ VX-950)の治験進捗状況



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)

<b>症例数</b>	<b>524</b>
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 <sup>2</sup> )*	22.7
<b>生化学的所見*</b>	
<b>HCV genotype (2a / 2b)</b>	<b>309 / 215</b>
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 <sup>3</sup> )	4,700
ヘモグロビン (g/dl)	14.0
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	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
<b>治療</b>	
IFN $\alpha$ / PEG-IFN $\alpha$ / IFN $\beta$	83 / <b>374</b> / 67
Ribavirin dose (mg/kg)*	11.3
<b>24週完遂例/48週完遂例</b>	<b>437 / 87</b>

\*(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%

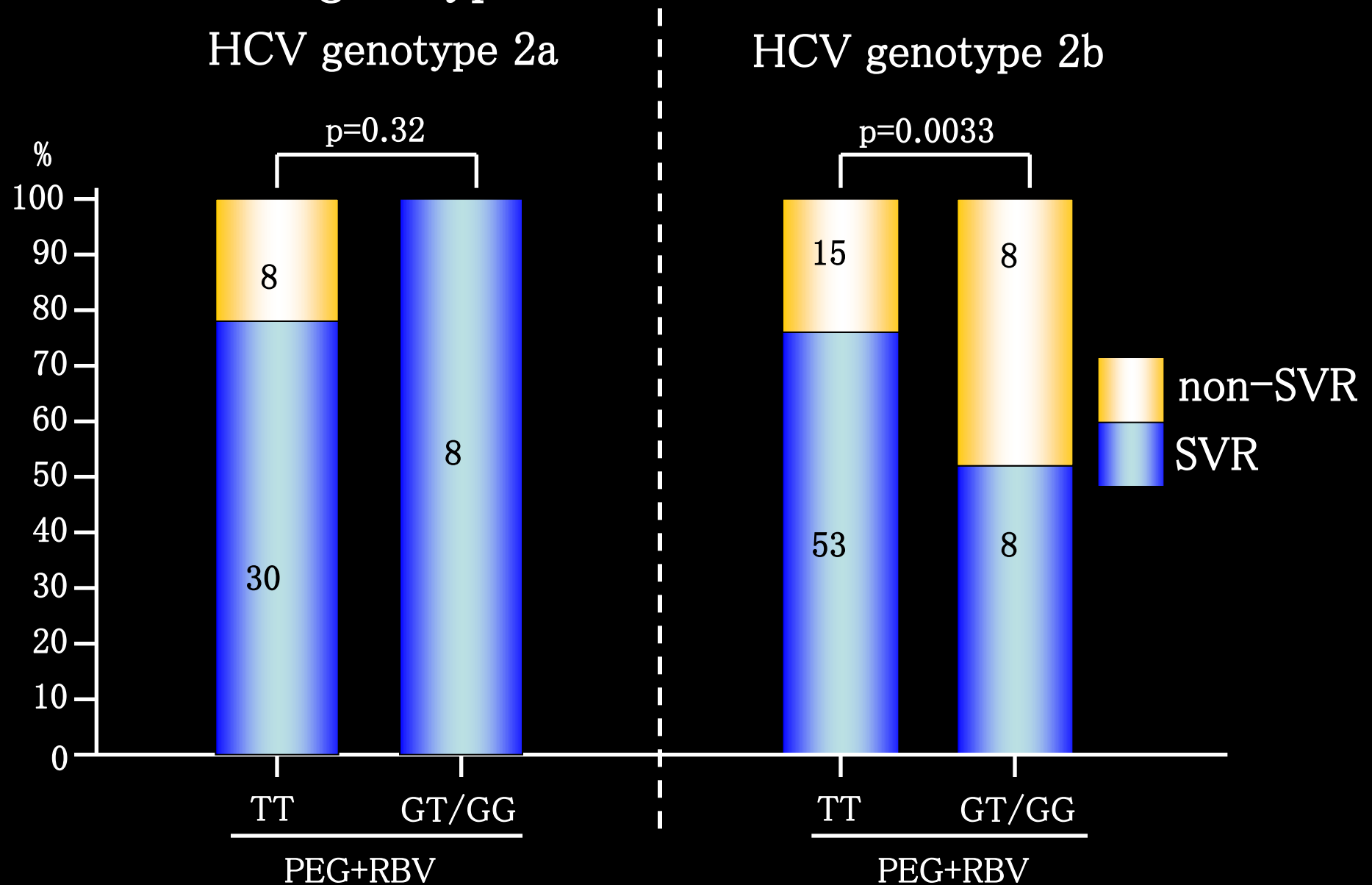
# HCV genotype 2のIFN/RBV併用24週完遂例におけるSVRに寄与する因子 (多変量解析)

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

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



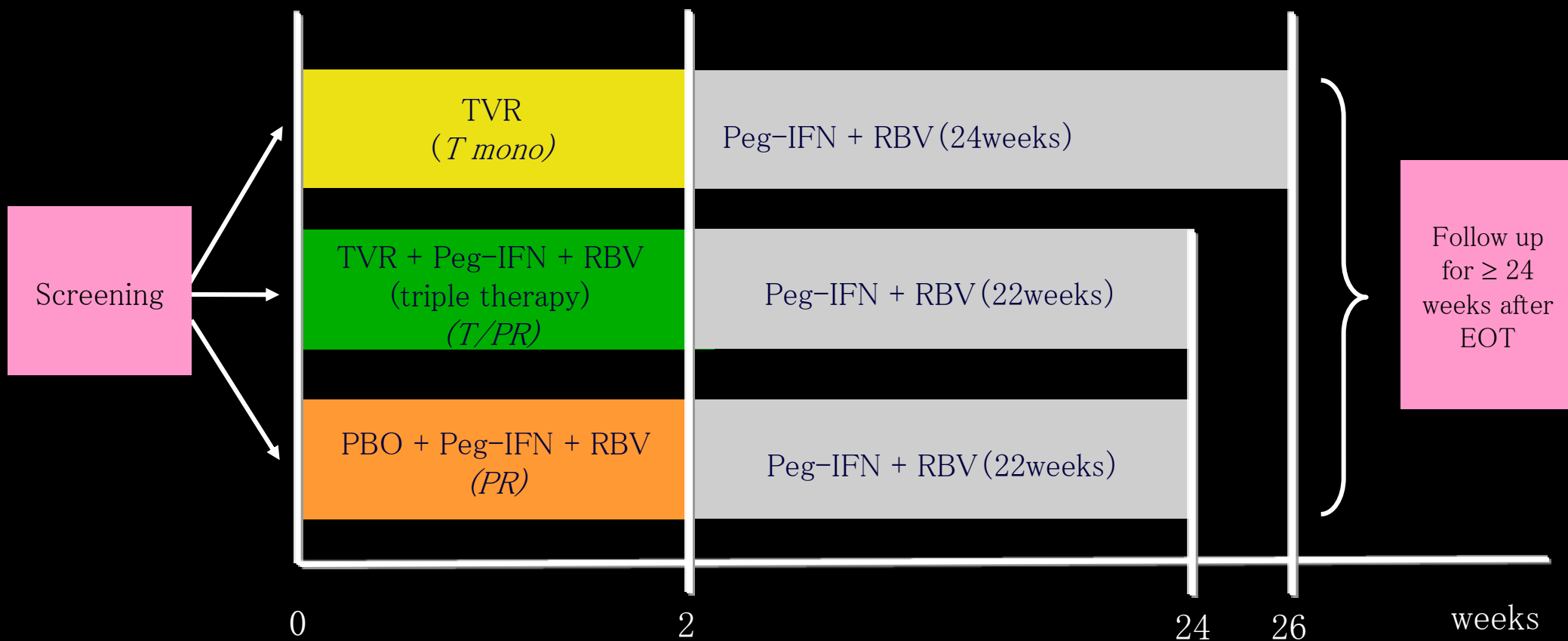
# Predictores for SVR in treatment-naïve patients treated with peg-interferon plus ribavirin combination therapy

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

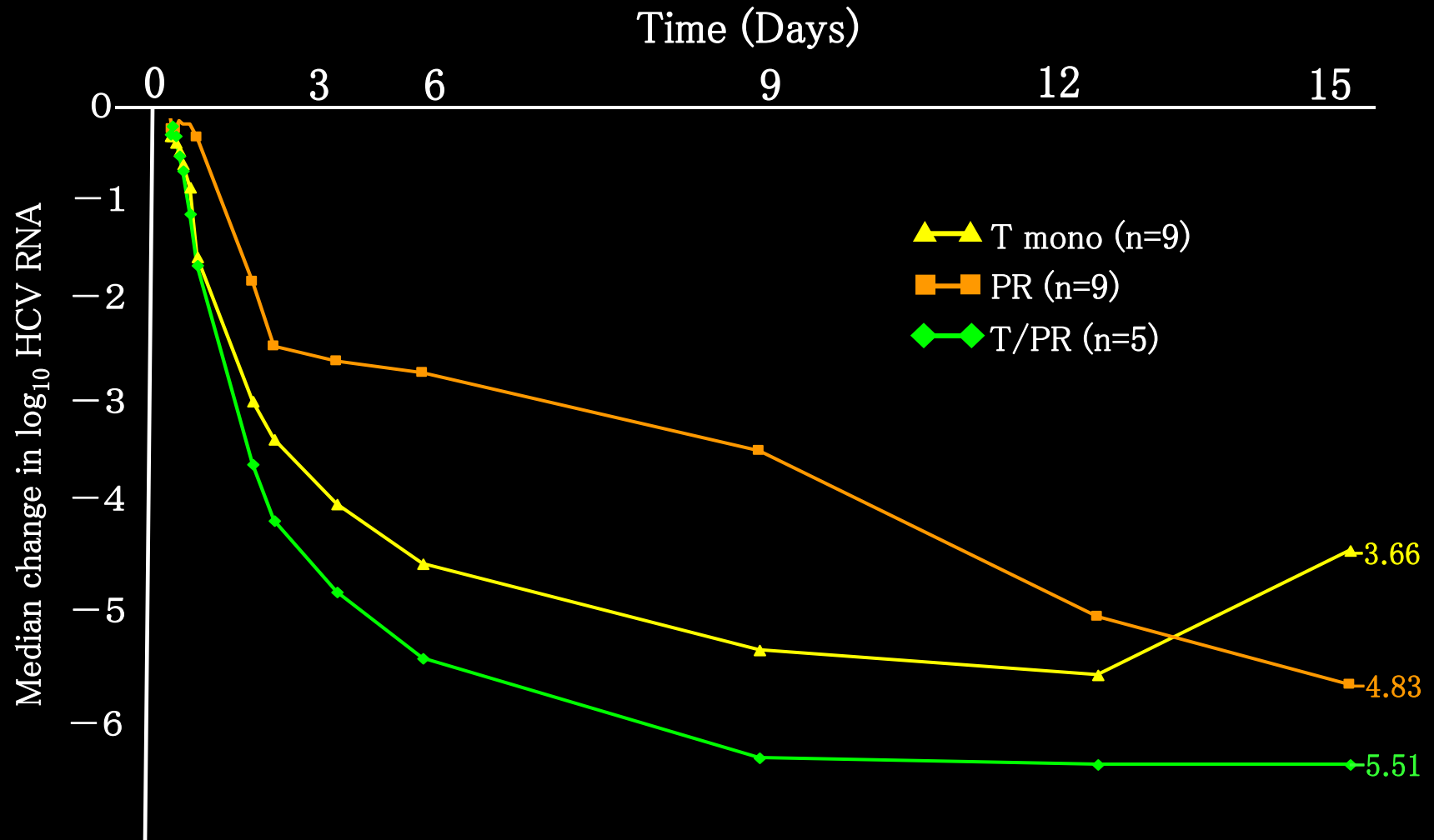
\* P<0.05    \*\*P<0.01    \*\*\* P<0.001

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

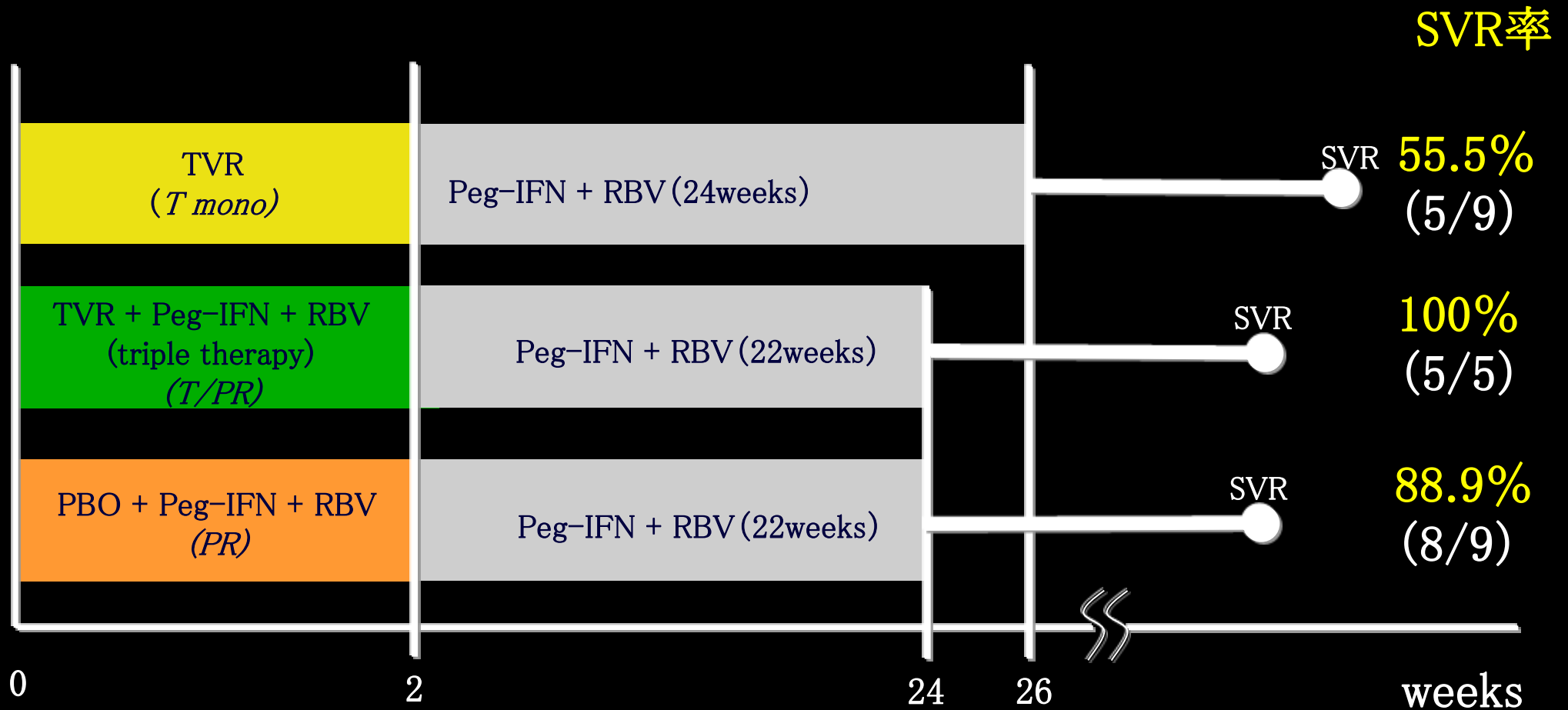
# 海外のGenotype 2 の試験デザイン



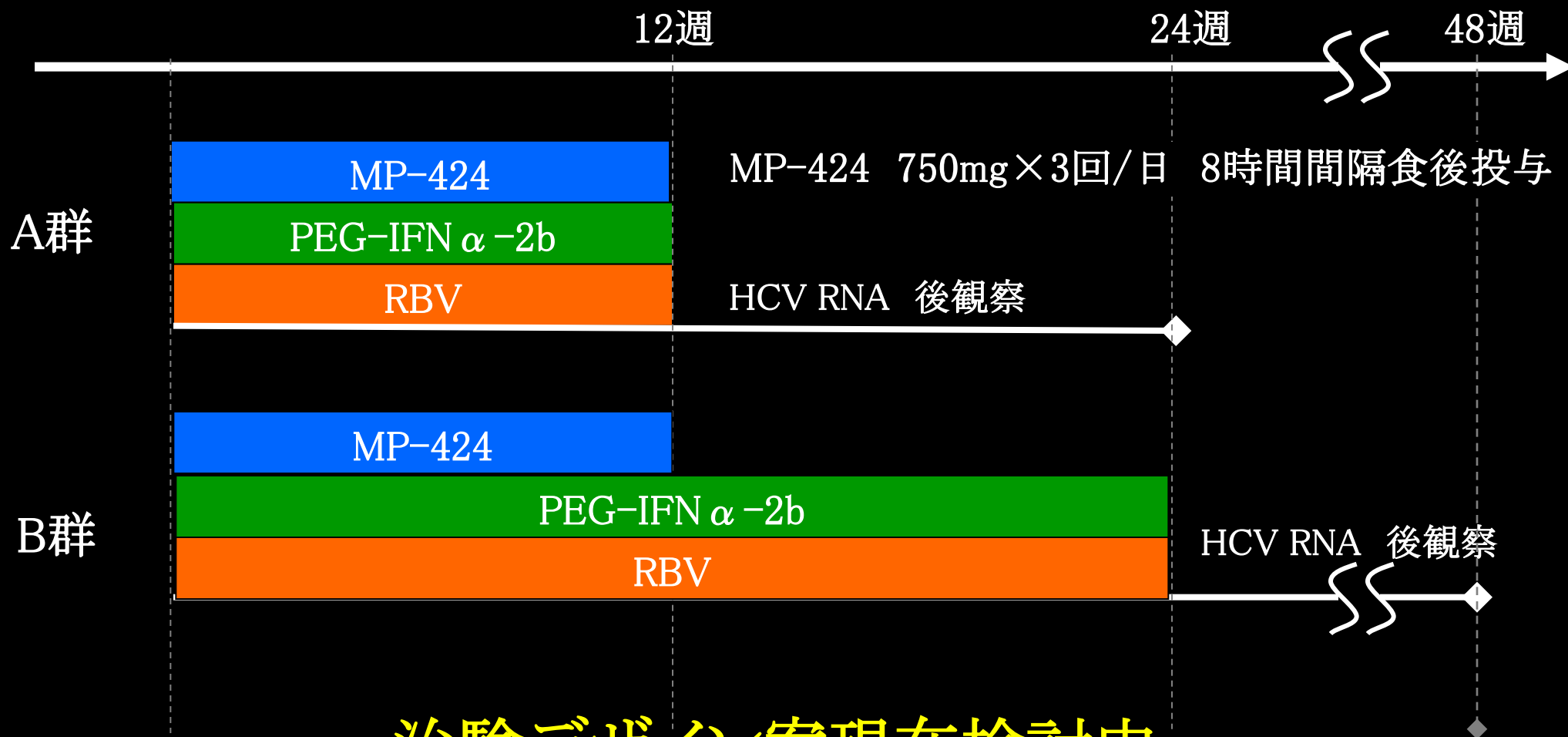
# Median HCV RNA decline from baseline – G2



# 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)

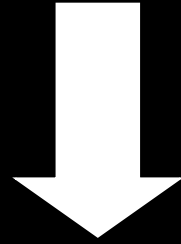
# Genotype 2型のリバビリン併用療法のまとめ

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PEG／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



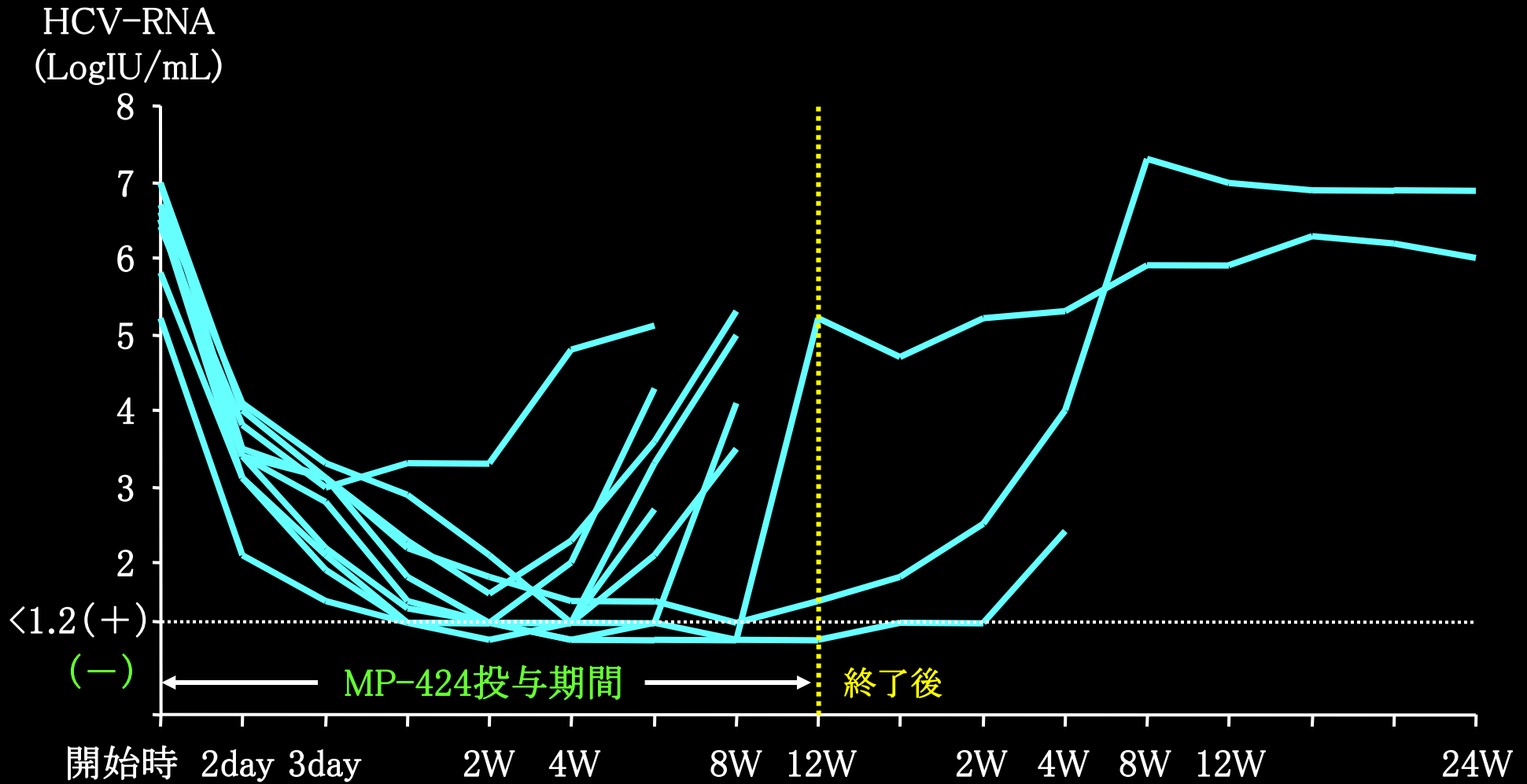
Telaprevir+PEG/RBV併用  
12週間投与(P1;PK)

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P<sub>1</sub>PK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%)
-----------------	---------------	---------------	----------------	----------------

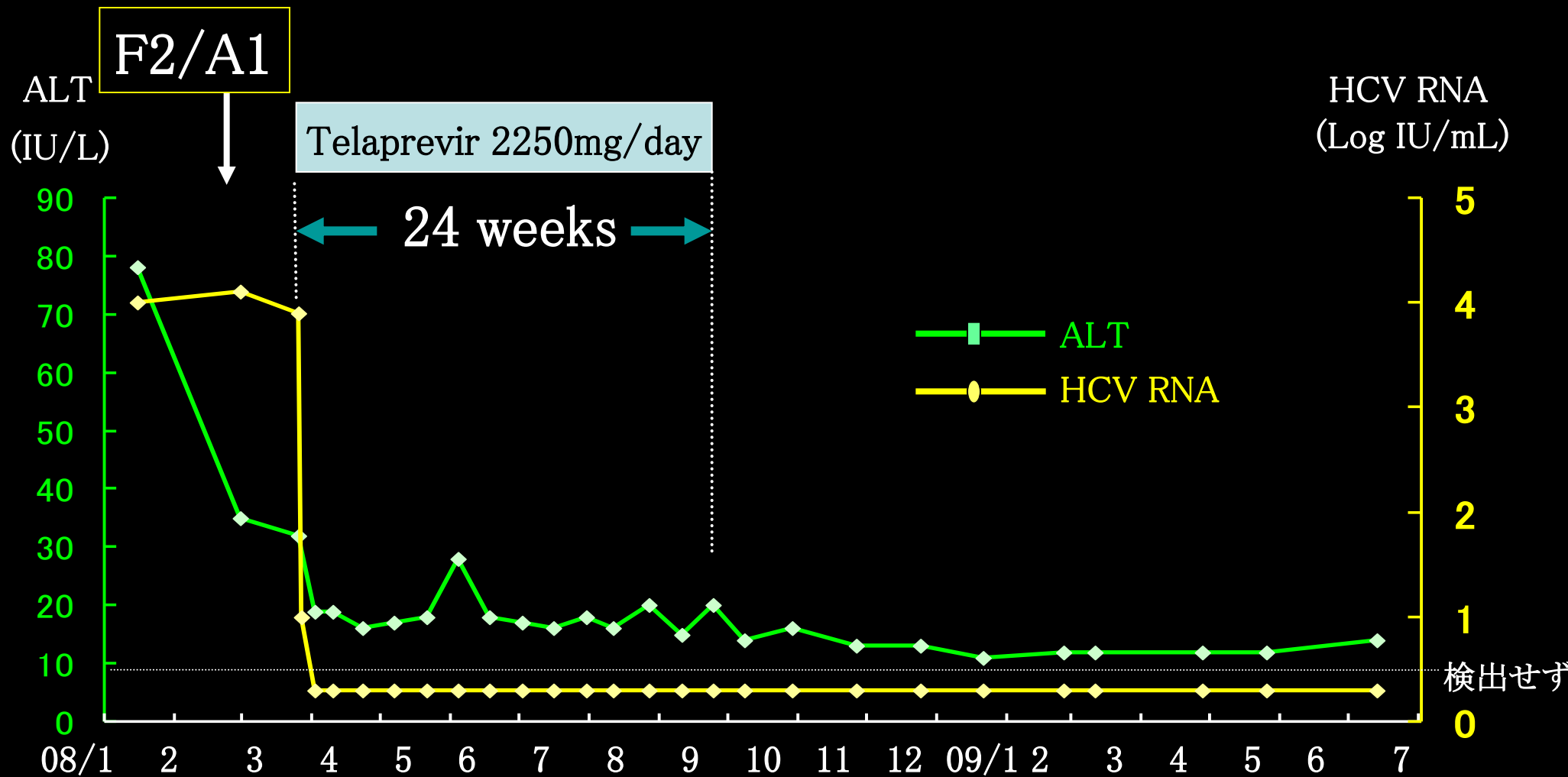
欧米では、Telaprevir (VX-950) の単剤治療は早期にNS3領域の aa156に変異が出現しBreakthrough hepatitisが起こることから単剤の長期試験は行わないこととなった。

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

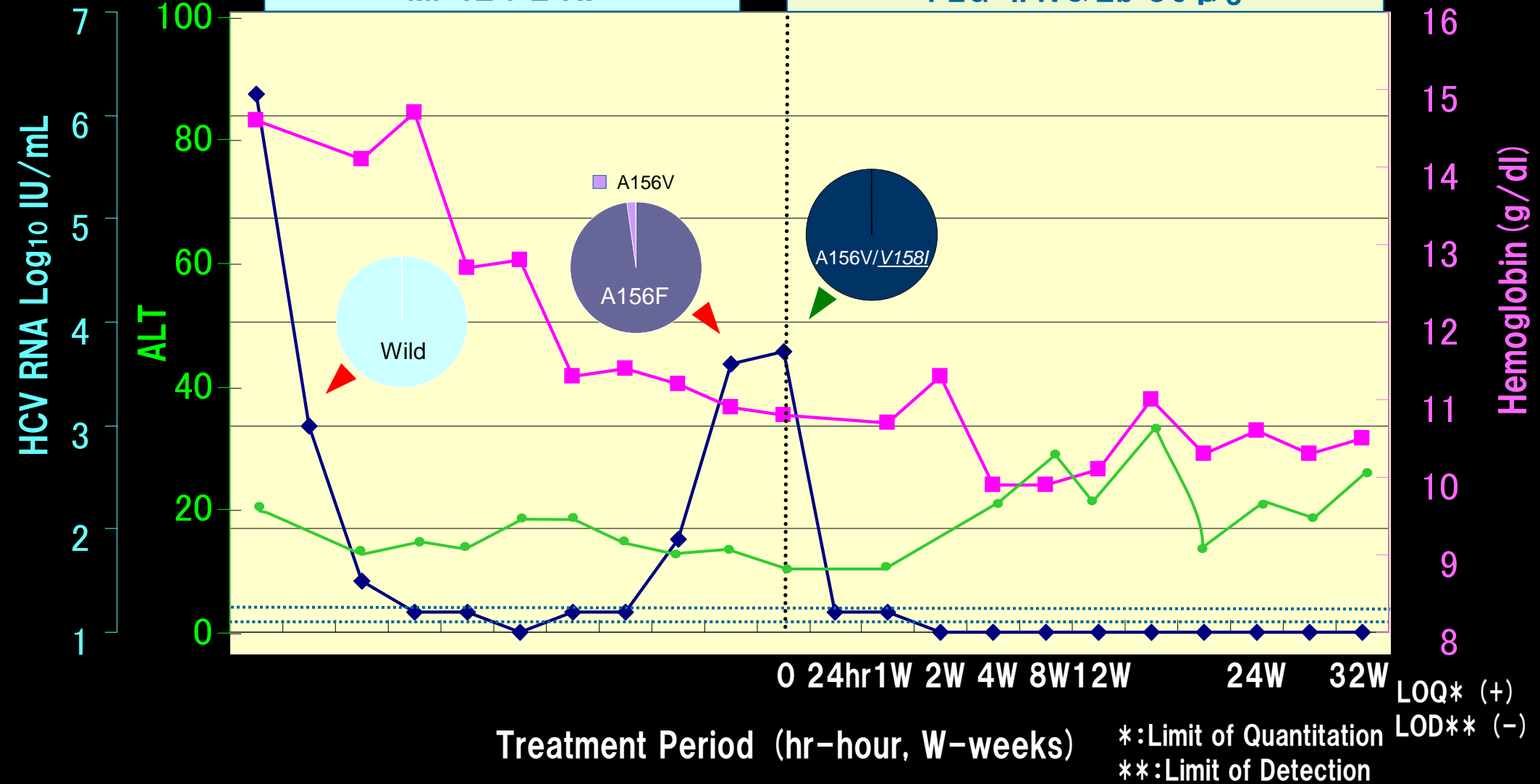
SVR

Core 70/91 Mix/W, NS5A 1

RBV 400mg

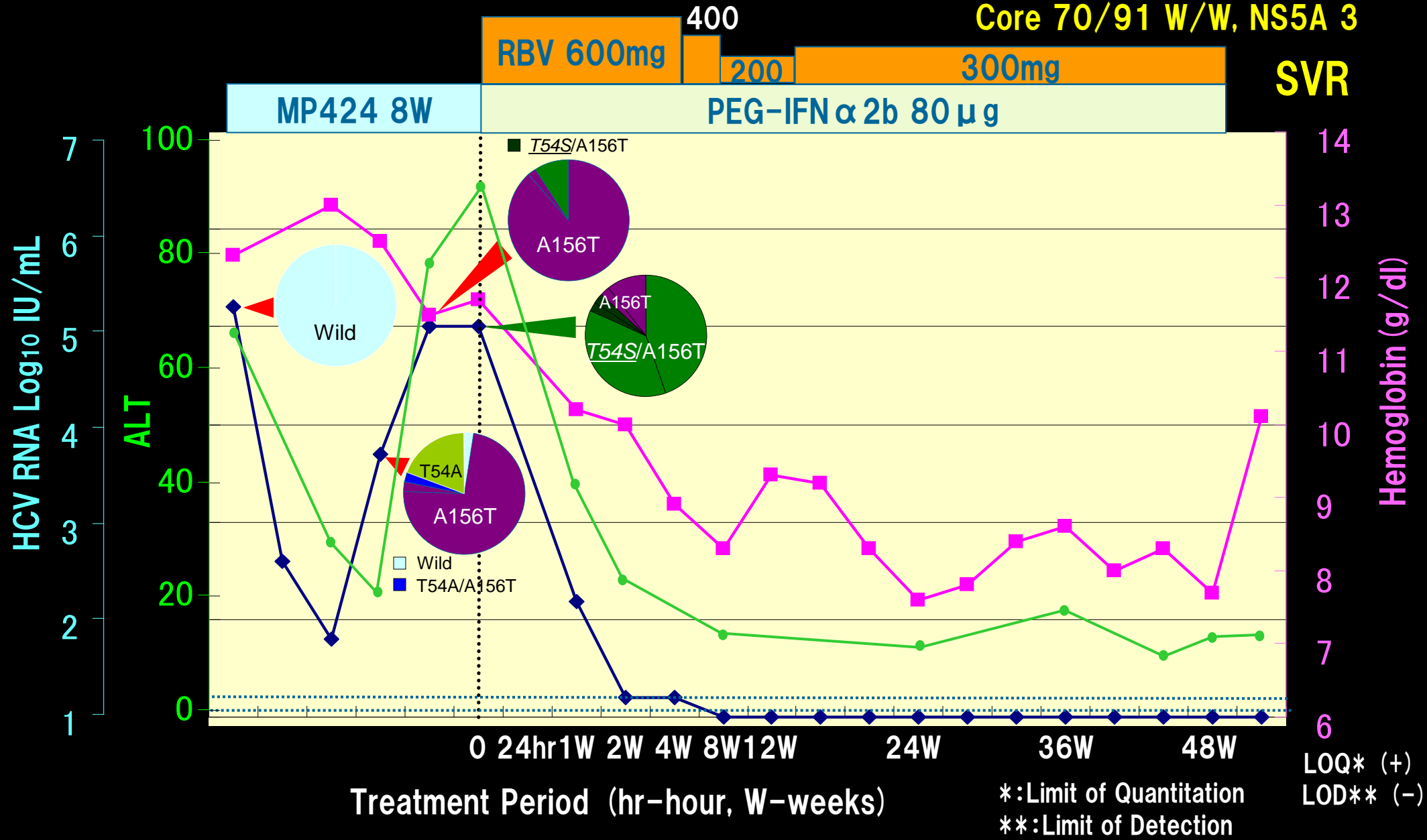
MP424 24W

PEG-IFN  $\alpha$  2b 80  $\mu$ g





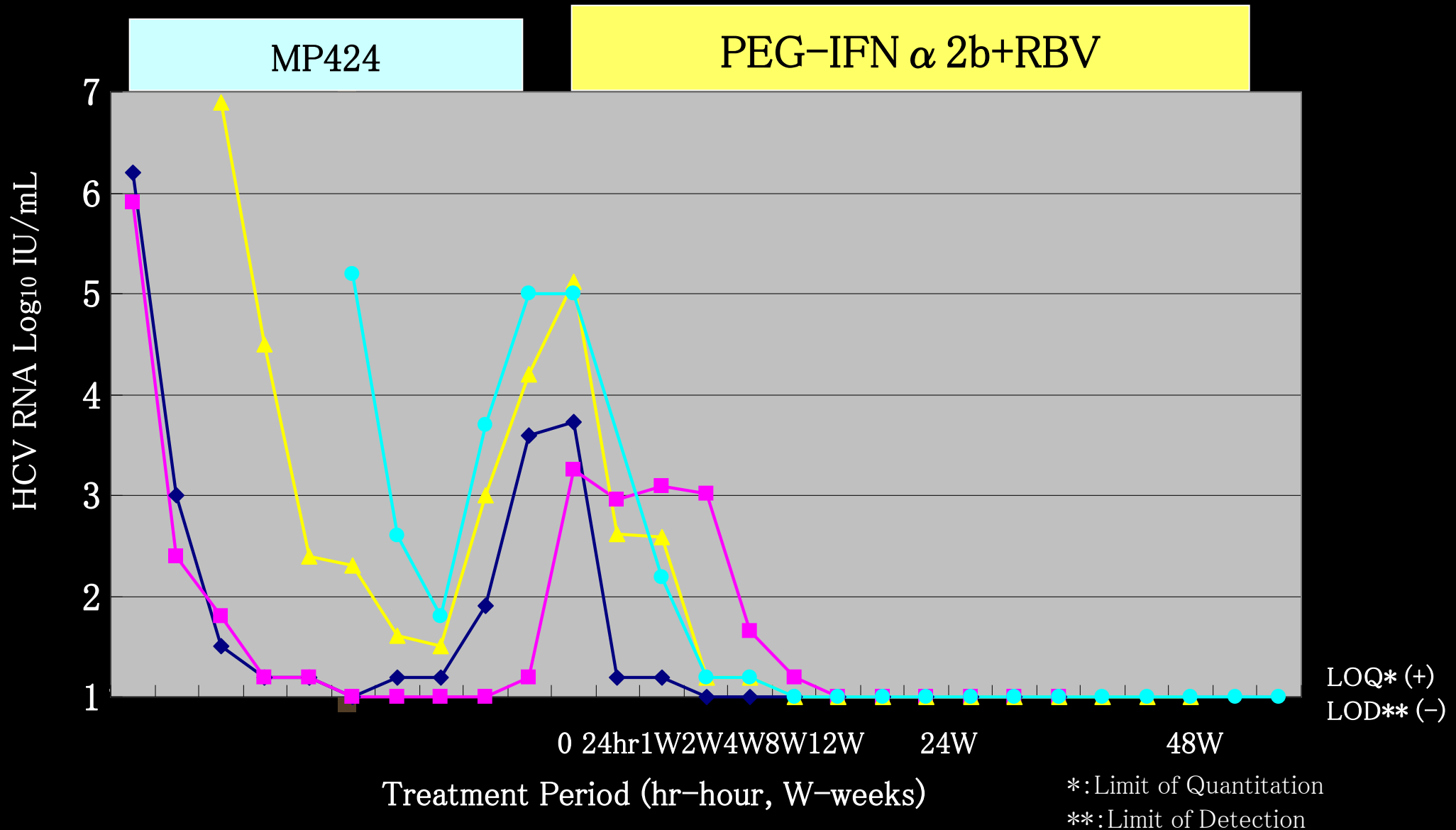
# Pt. #3 (58y, F), discontinued due to viral breakthrough



# 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)

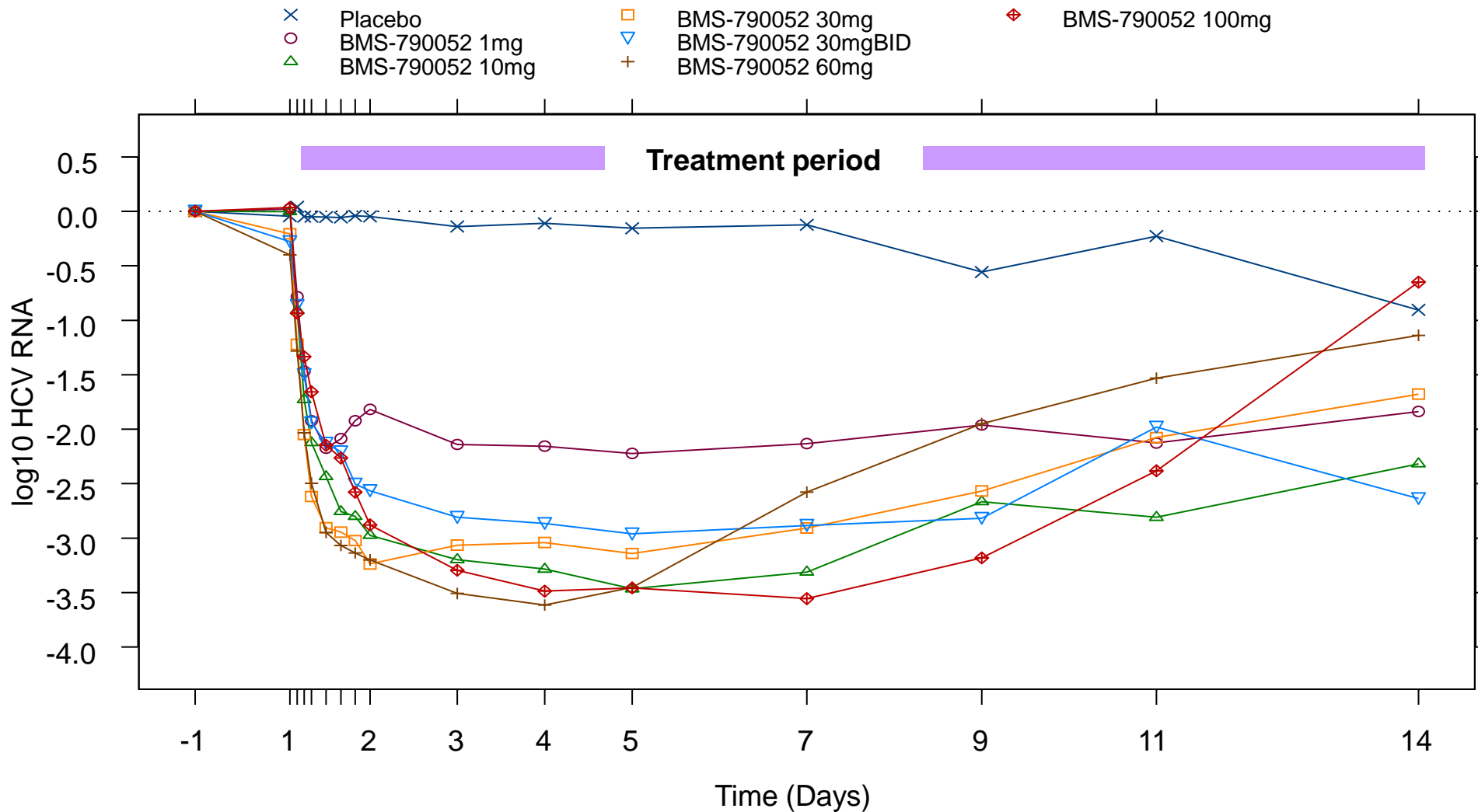
Patients	After the Last Dose of MP 424 <sup>†</sup> (days)	Initial Dose of PEG-IFN $\alpha$ 2b ( $\mu$ g)	Initial Dose of RBV (mg)	Undetectable HCV RNA (weeks)	Dulation of Treatment (weeks)	Effect
1	20	80	400	2	48	SVR
2	13	80	600	8	72	SVR
3	0	80	600	8	48	SVR
4	26	80	400	12	60	SVR
<b>Average</b>	<b>14.8</b>			<b>7.5</b>		

<sup>†</sup>: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

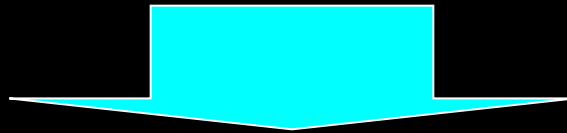
# HCV感染患者にBMS-790052 (NS5A阻害剤) 14日間反復投与時のHCV RNA減少量



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)



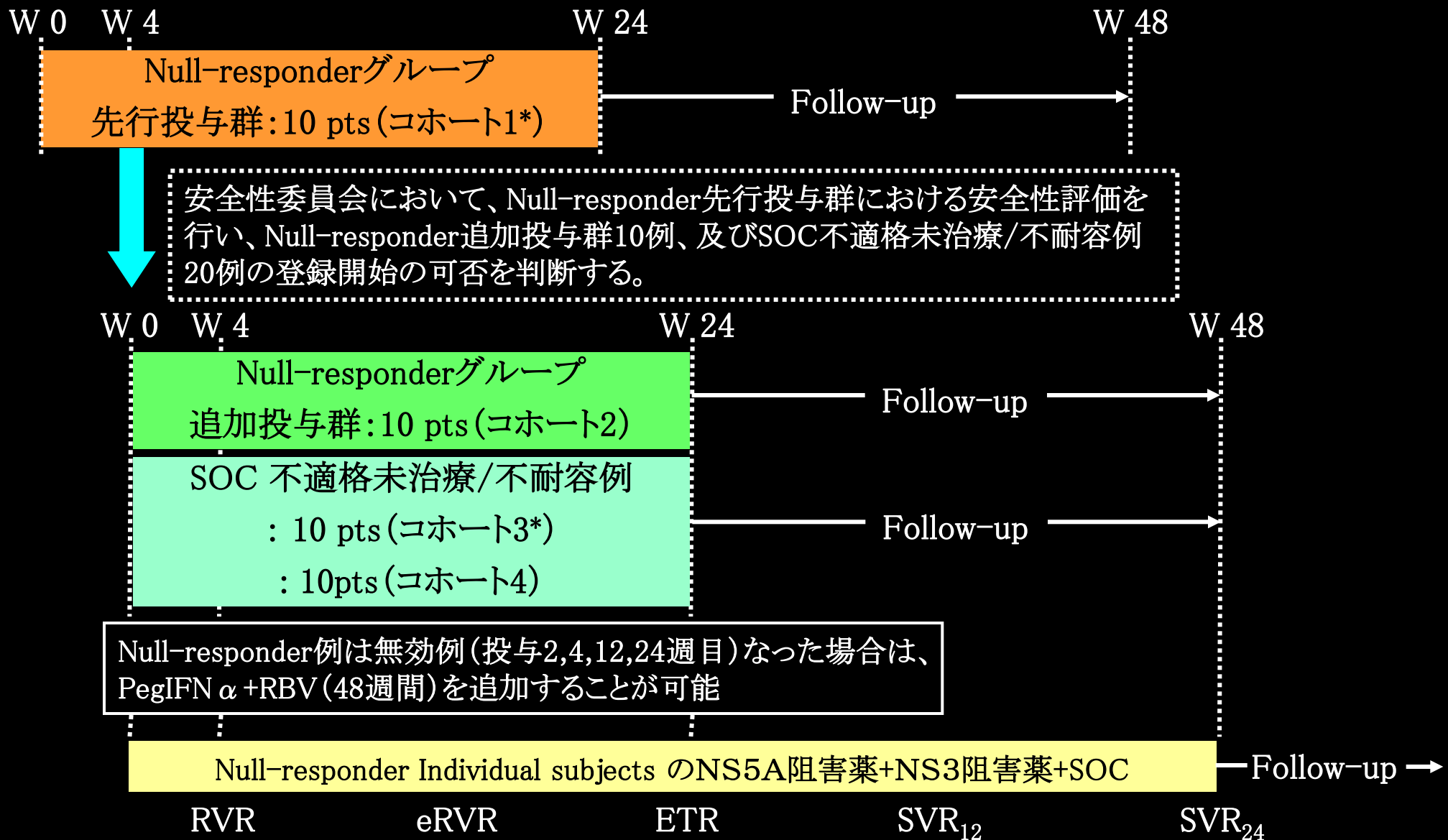
内服薬の組み合わせで変異株の  
出現を抑えられるか？



# 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

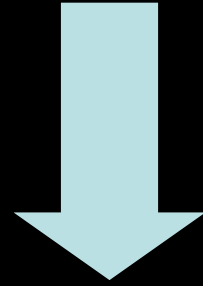
# 日本のNS5A阻害薬＋NS3阻害薬併用療法の試験デザイン



\* : 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。

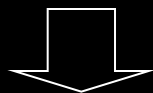
日本ではNS3阻害剤とNS5A阻害剤  
内服薬2剤の併用によりIFNを用いないで  
難治例も80%以上の症例で慢性肝炎が治癒する。



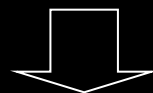
わが国のC型慢性肝炎の治療は、  
*IL-28*, *Core aa70*, *ISDR* の測定が不要なく  
内服薬のみの治療がいずれメイン治療の時代へ？

# 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

