

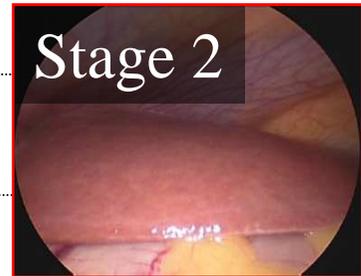
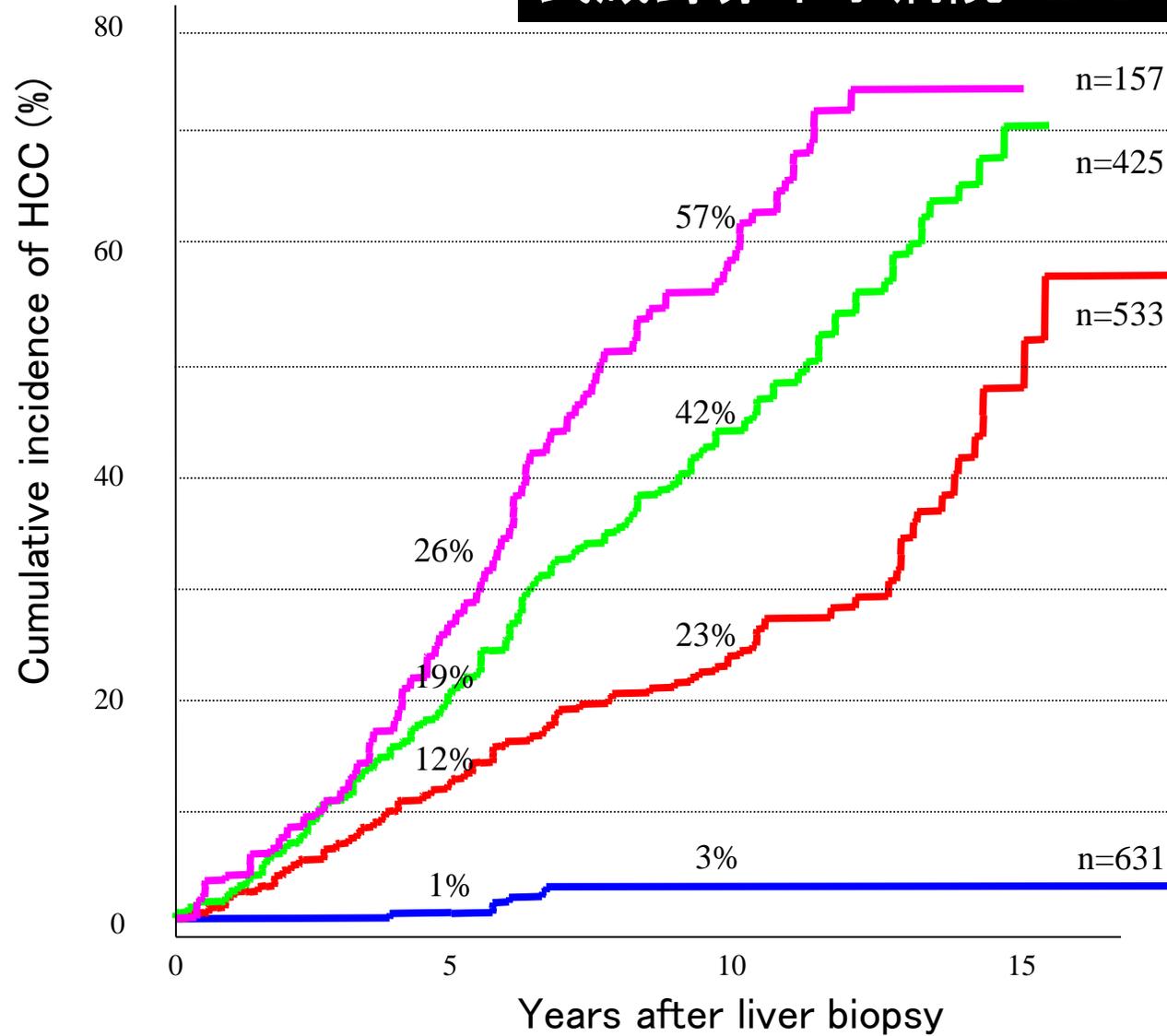
ゲノタイプ2型に対するソホスブビル＋
リバビリンによる12週間の治療

武蔵野赤十字病院消化器科
泉 並木



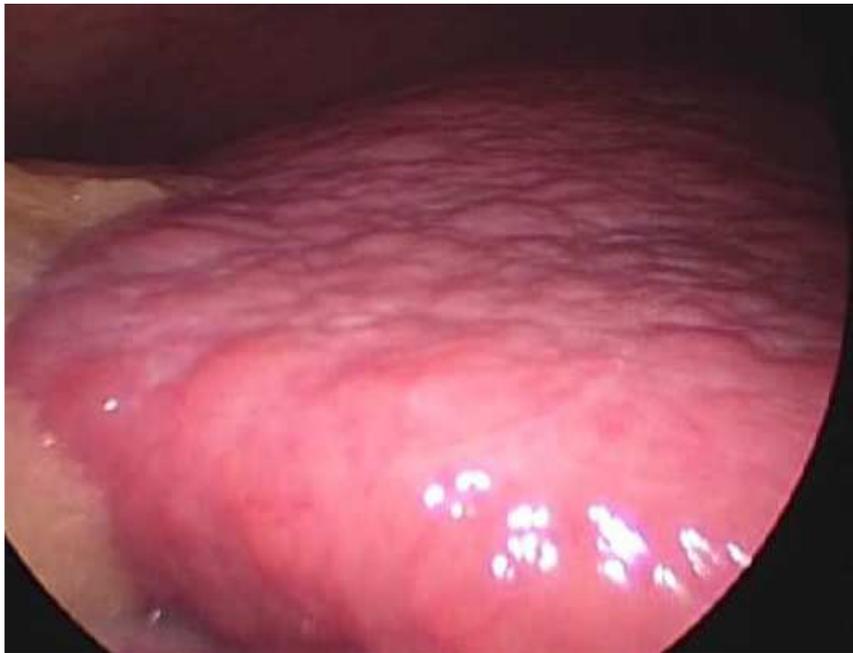
C型肝炎からの発癌と肝線維化

武蔵野赤十字病院 n=1746



インターフェロンでウイルスが排除された人の 治療前後の腹腔鏡所見

治療前



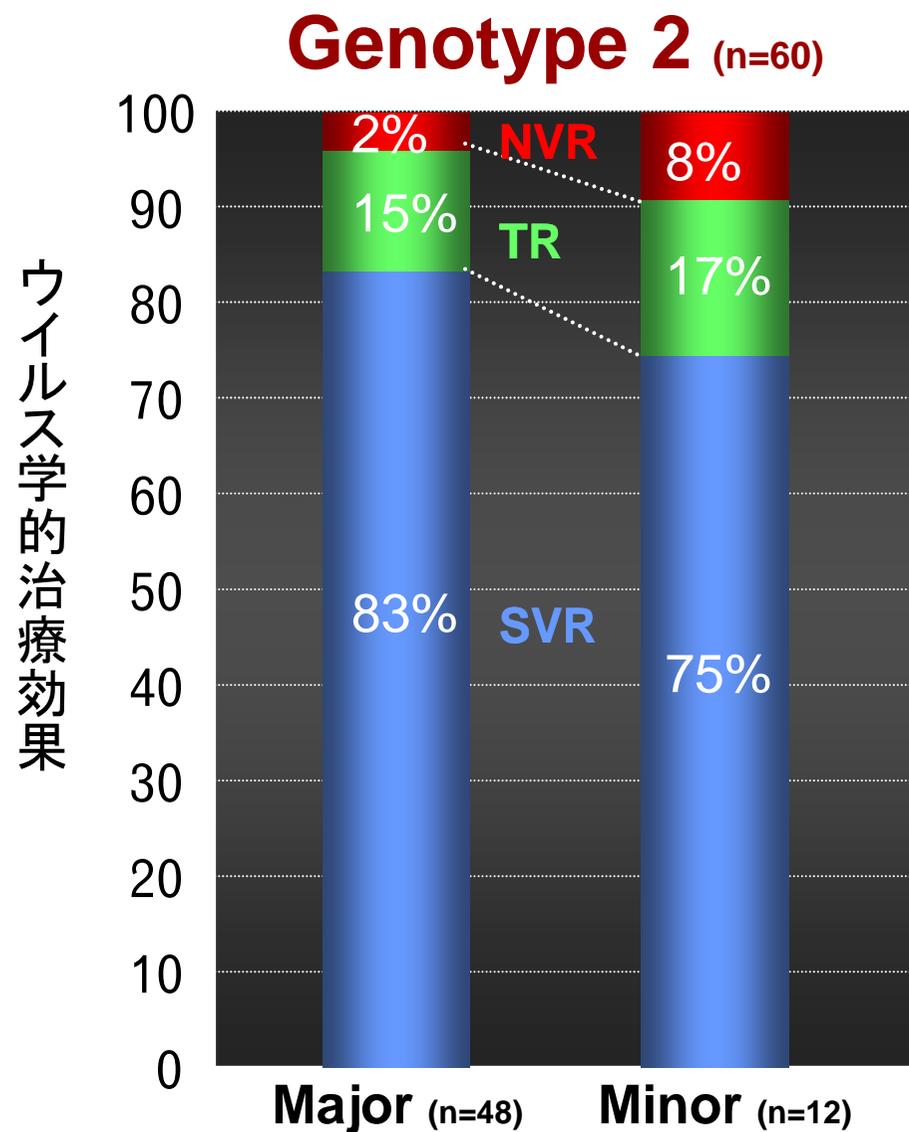
治療5年半後



IL28B近傍SNP別_(rs8099917) のウイルス学的治療効果

PEG-IFN α / Ribavirin 併用療法 PP解析

武蔵野赤十字病院 60例



Genotype 2: DAA製剤の治療予定とSVR率

DAA/PEG-IFN/RBV

SVR率

Telaprevir

85%

再燃 88%
無効 50%

2013

2014

2015

2016~

IFN free
RBV free

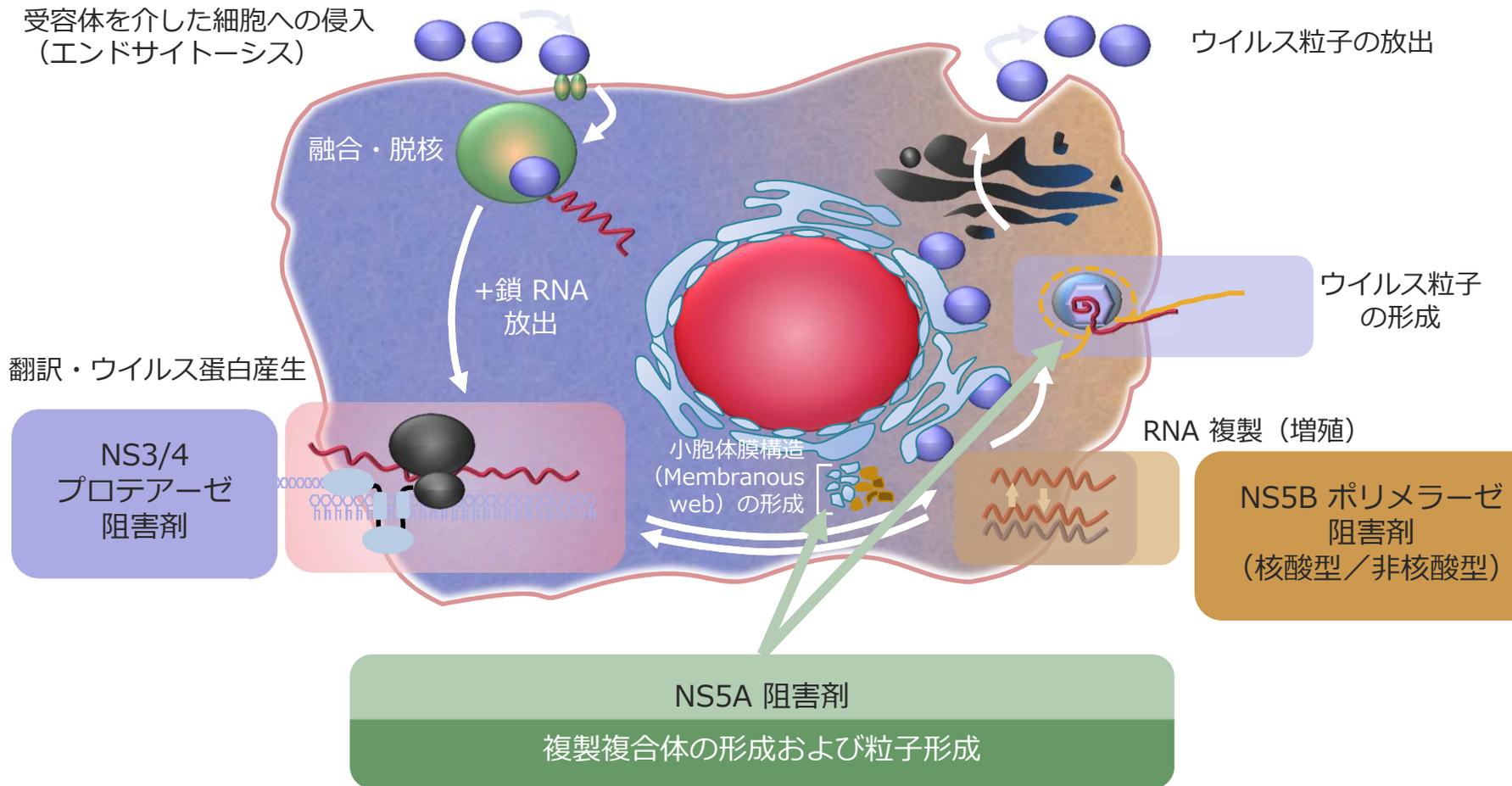
【3.26 製造承認】

Sofosbuvir
RBV

96%

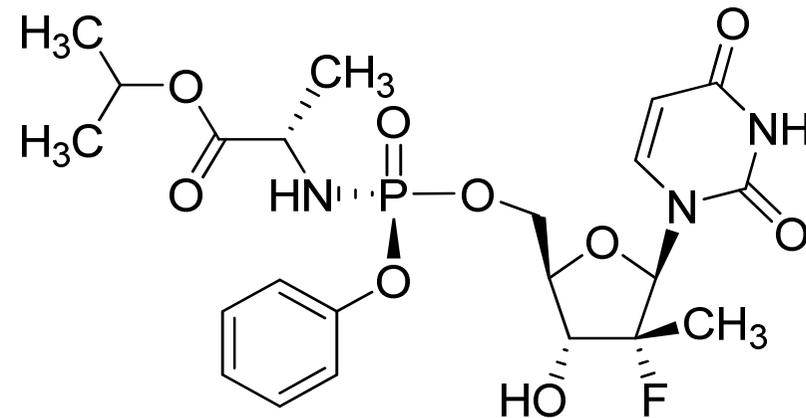
初回 98%
再治療 95%

C型肝炎ウイルス (HCV) のライフサイクル - 直接作用型 抗ウイルス剤 (DAA) の作用部位

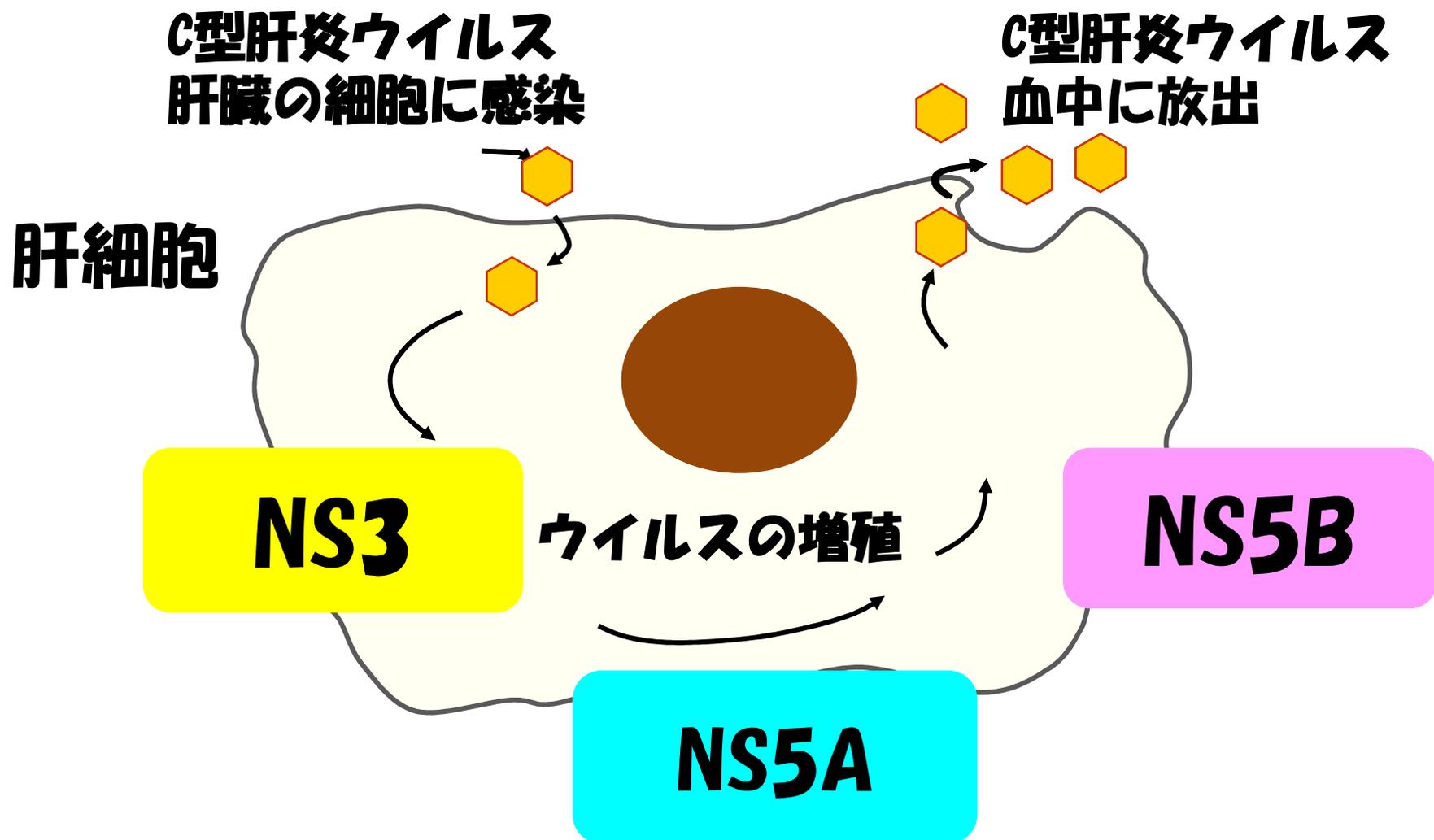


ソホスブビルの構造と特製

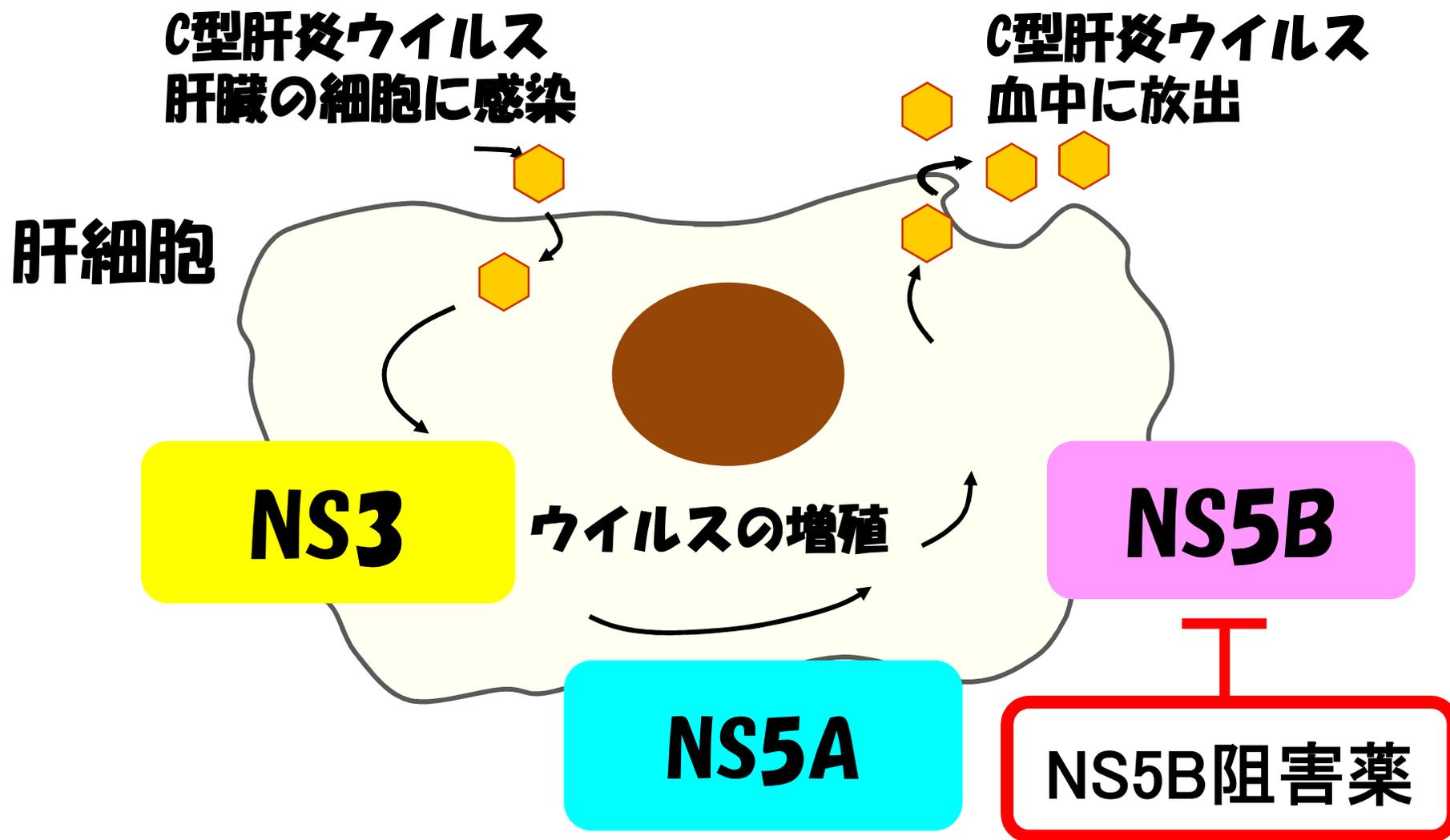
- ・核酸型ポリメラーゼ阻害薬
- ・1日1回の内服の経口薬
- ・食事の影響を受けない
- ・1回400 mg内服



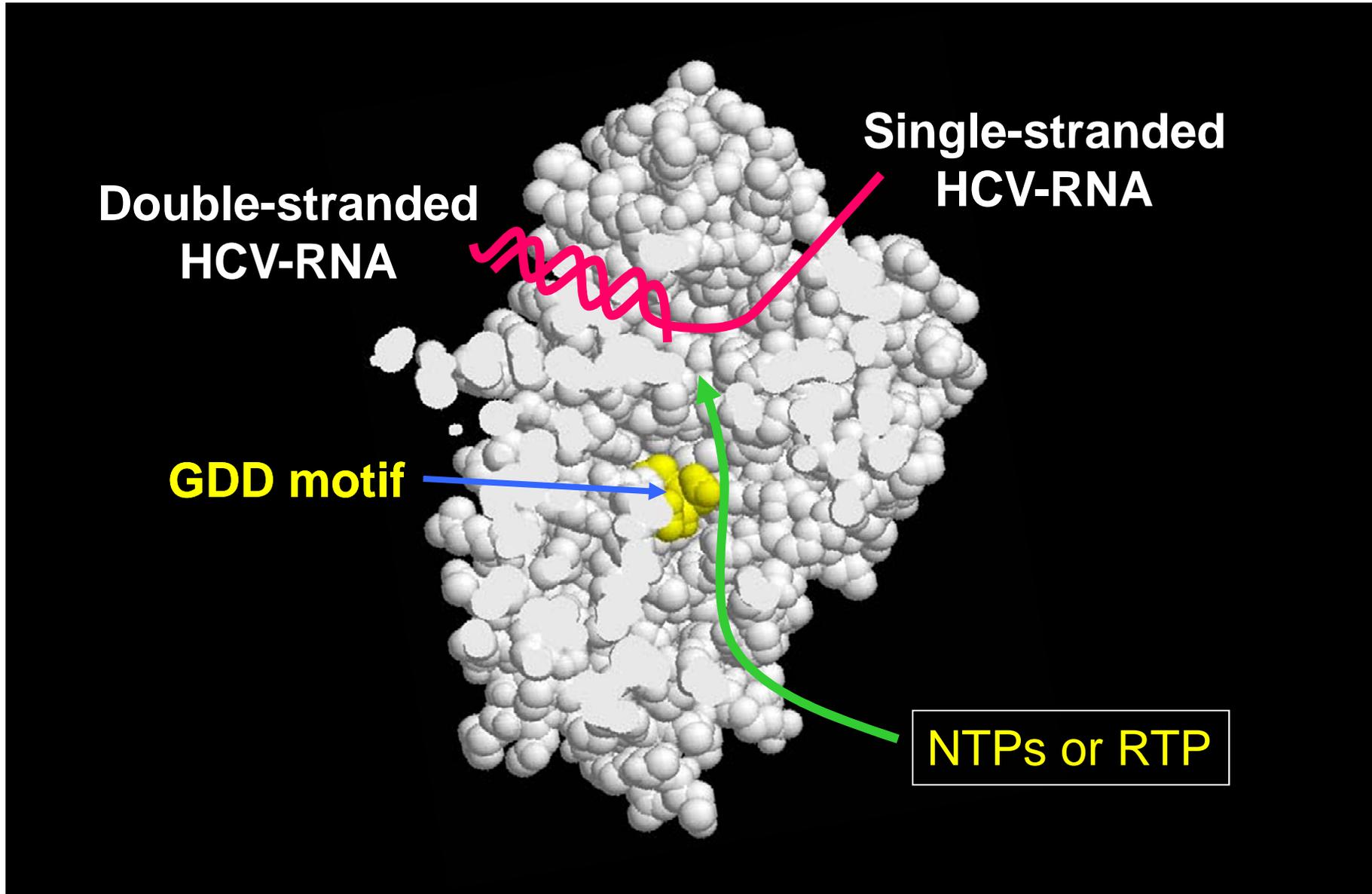
C型肝炎ウイルスが増えるためには ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要



C型肝炎ウイルスが増えるためには ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要

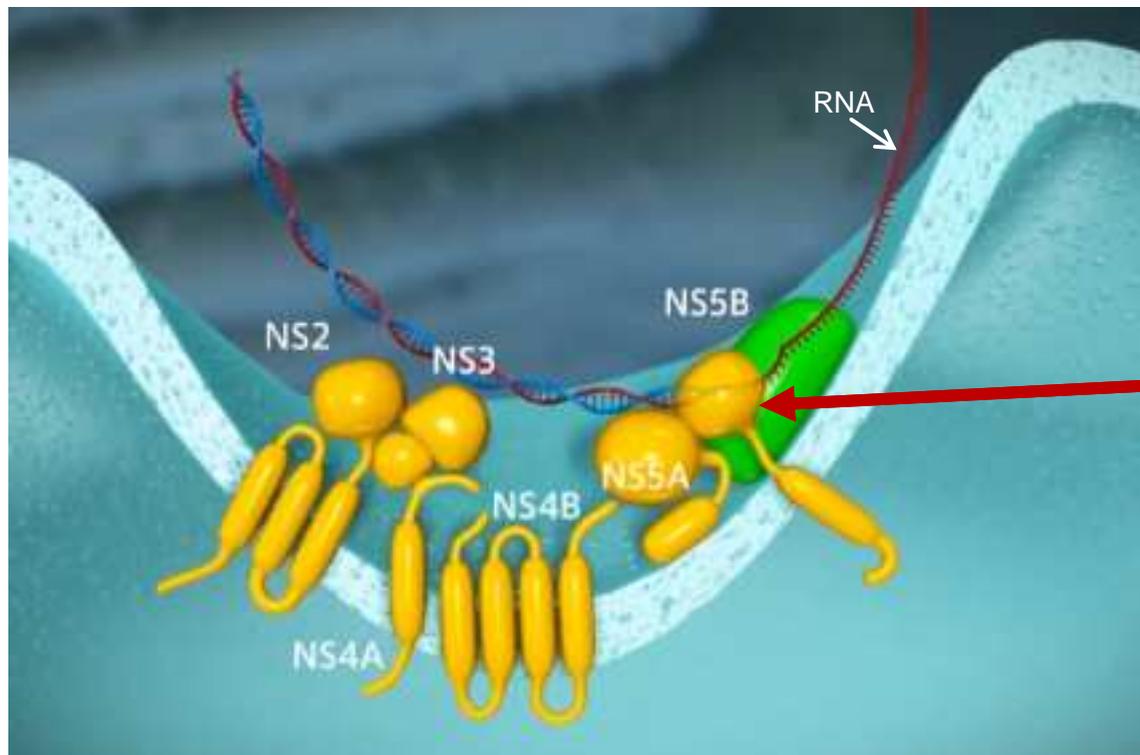


NS5B蛋白の3次元分子構造



ウイルスのRNA複製を司るNS5Bをターゲットとする 直接作用型抗ウイルス剤

C型肝炎ウイルスのRNA複製イメージ

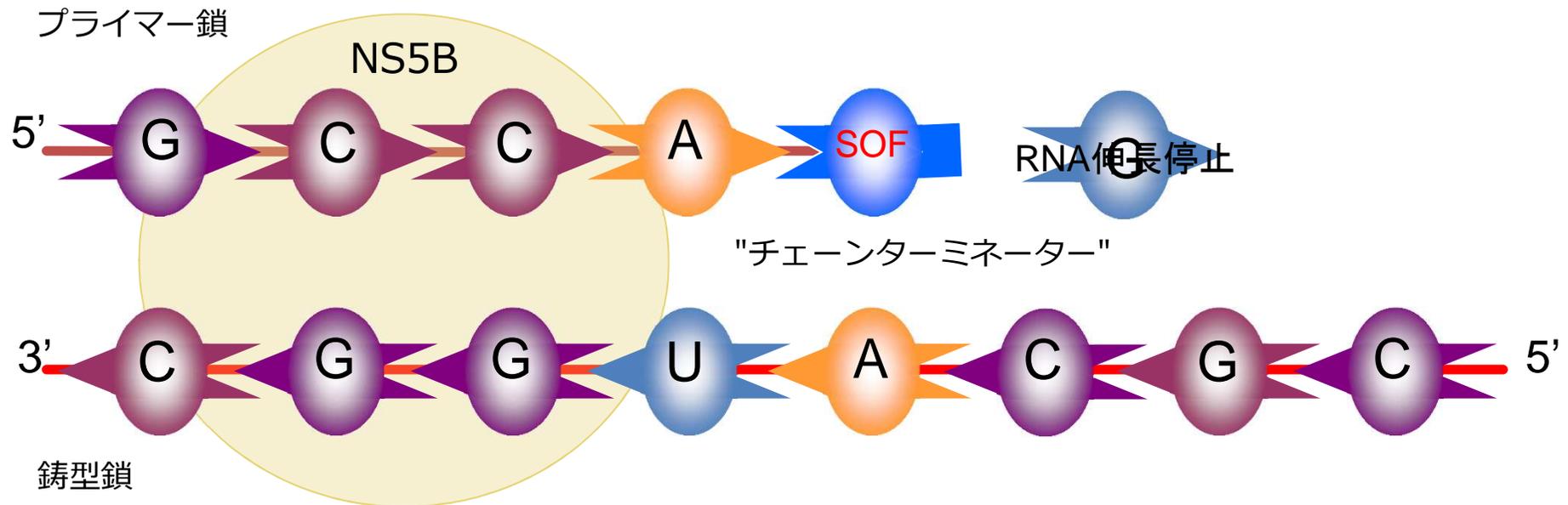


核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害剤 ソホスブビル

- NS5Bは、HCVのRNA複製を司るRNAポリメラーゼとして機能
- ソホスブビルは、NS5BによるウイルスRNAの複製を阻害する“チェーンターミネーター”として機能

Note: "Chain terminator" is described in US patents (patent No7964580, 8334270, 8580765, 8618076, 8633309)
Source: US package insert

ウイルスRNA複製時に、核酸の代わりに取り込まれることで、RNA伸長反応を停止させる



核酸型NS5B阻害剤ソホスブビルは、ウイルスRNAに入り込み、RNA複製を直接阻害する

<参考>

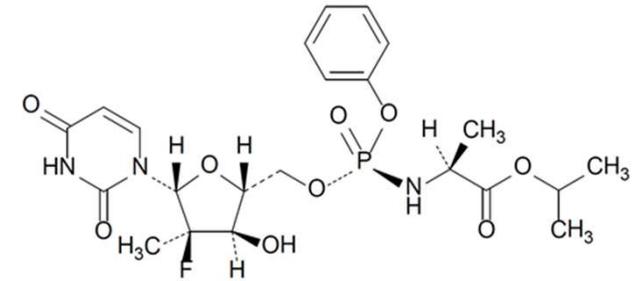
非核酸型NS5B阻害剤は、NS5Bタンパクに結合し、構造変化を引き起こすことで、ウイルスのRNA複製機能を低下させ、間接的に阻害する

Sofosbuvir in Combination with Ribavirin for 12 Weeks in
Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Patients
with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection:
Results of a Phase 3 Multicenter Study

日本人の未治療および既治療の
ジェノタイプ2慢性HCV感染患者を対象とした
ソホスブビルとリバビリンの12週間併用療法
— 国内第3相臨床試験成績 —

ソホスブビル(SOF)

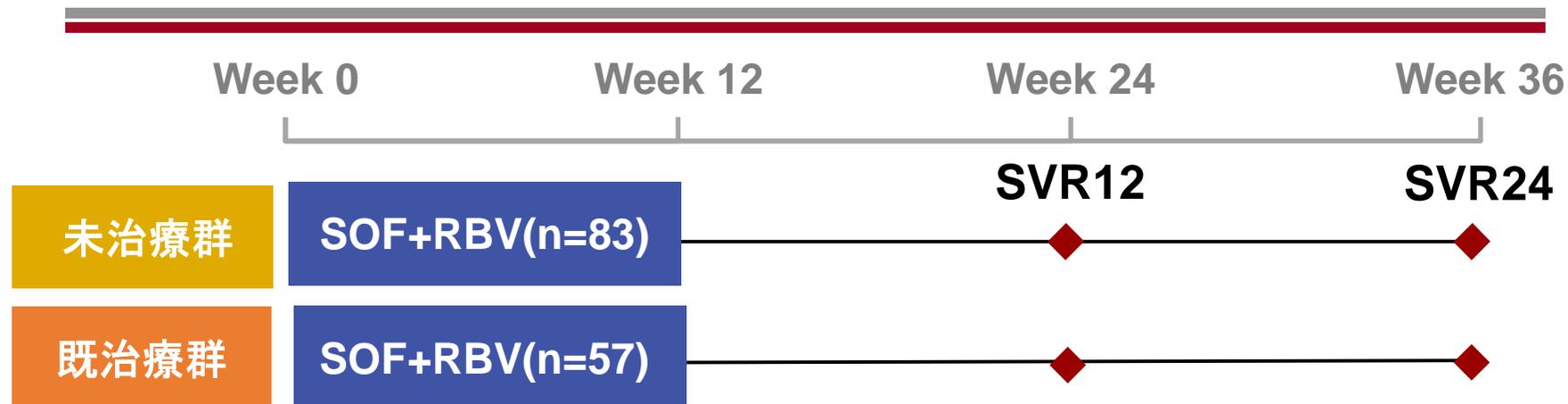
- ◆ HCV特異的核酸型ポリメラーゼ阻害剤
(chain terminator)



- ◆ GT 1~6のHCVに対して抗ウイルス作用と臨床効果を有する
- ◆ 耐性を生じにくい
- ◆ 400 mg 錠剤、1日1回経口投与
- ◆ 他の慢性HCV感染症治療薬との併用
- ◆ 米国、欧州をはじめ世界38か国で承認*
- ◆ SOFを含むレジメンで治療された患者はおよそ160,000例*

* 2014年12月時点

目的および試験デザイン



目的

- ◆ 日本人のジェノタイプ2 (GT 2) の患者を対象
- ◆ SOF 400 mg QD + RBV 600-1000 mg BID 12週間投与の有効性および安全性を検討

試験デザイン

- ◆ 未治療、既治療の2コホート
- ◆ 選択基準
 - 年齢、BMIの上限なし
 - 代償性肝硬変はChild-Pugh Aのみ
 - 血小板数 50,000/mm³以上

評価項目

- ◆ 主要評価項目: SVR12 (最大の解析対象集団; intent-to-treat)
 - 投与終了後12週の HCV RNA 定量下限未満 (<LLOQ) の割合
COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS (LLOQ 25 IU/mL)
 - 肝硬変のない未治療患者
事前に規定した調整済みヒストリカルコントロール群のSVR率 69% との比較¹⁻³
- ◆ 安全性
 - 有害事象、投与中止
 - 臨床検査値異常
- ◆ その他
 - ウイルス量の変化、耐性変異の確認

ソバルディ®錠400mg 承認申請資料概要 公開版

1. Watanabe T, et al. Hepatol Res 2011;41:722030;

2. Inoue Y, et al. J Viral Hepatol 2010;17:336-44;

3. Kanda T, et al. Dig Dis Sci 2011;56:3335-42. 16

症例数の内訳

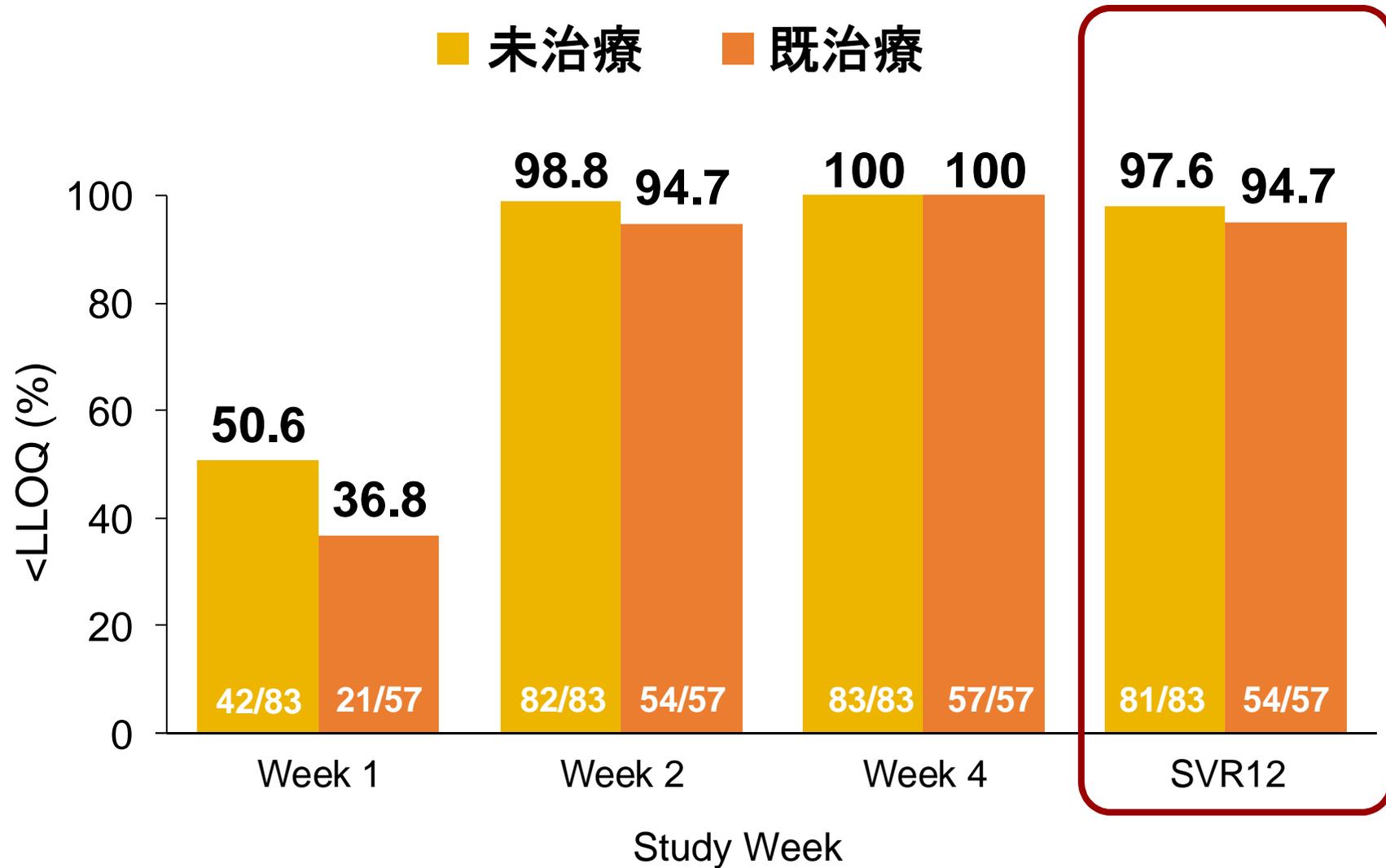
症例数, N	SOF + RBV 12週間投与		
	未治療	既治療	全体
有効性・安全性解析対象集団	83	57	140
投与中止・脱落	0	0	0

患者背景

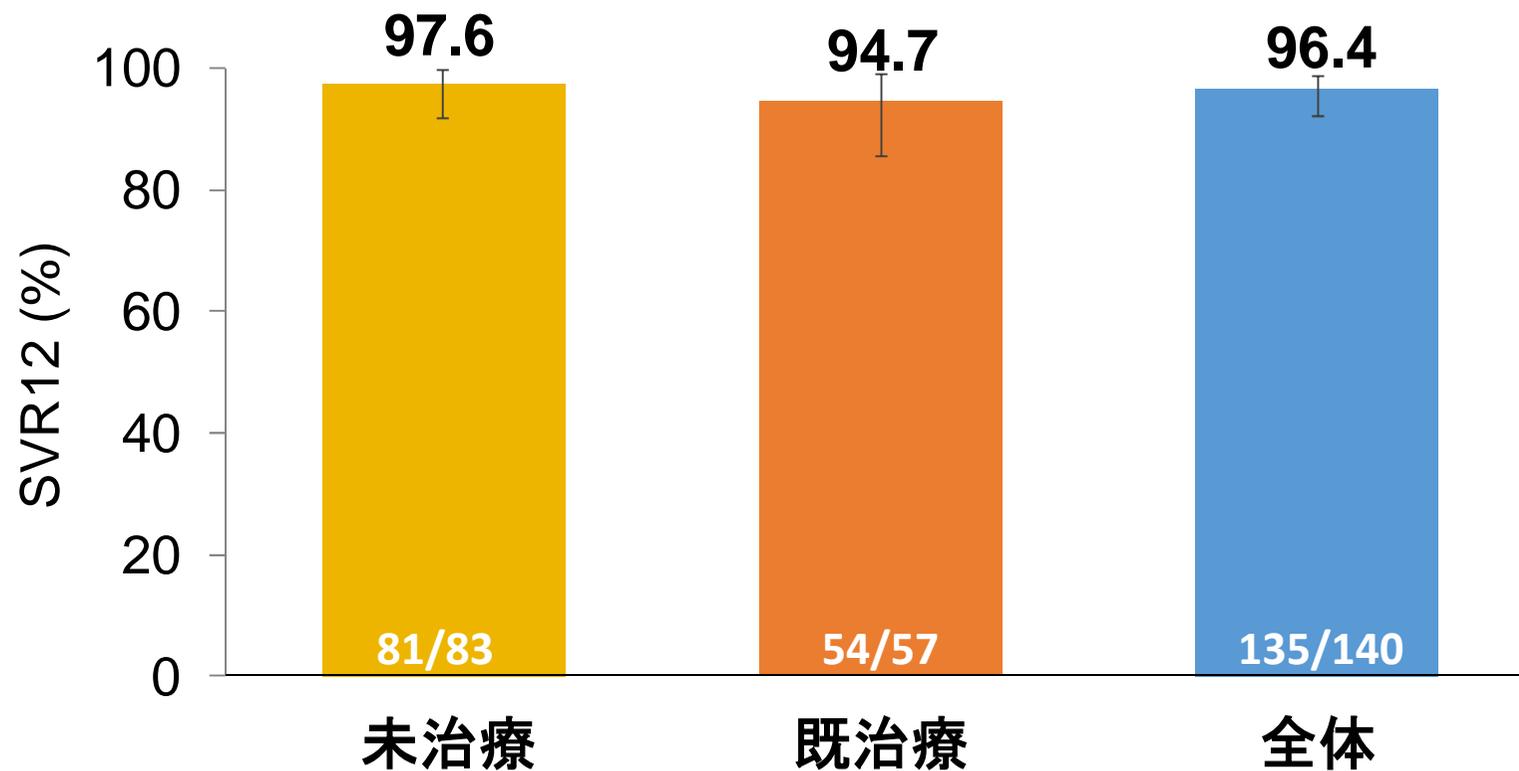
	SOF + RBV 12週間投与		
	未治療 N=83	既治療 N=57	全体 N=140
年齢中央値, 歳 (範囲)	55 (34–73)	61 (34–74)	57 (34–74)
≥65歳, n (%)	14 (17)	18 (32)	32 (23)
男性, n (%)	27 (33)	34 (60)	61 (44)
平均 BMI, kg/m ² (範囲)	24 (17–34)	24 (17–34)	24 (17–34)
IL28B CC, n (%)	69 (83)	43 (75)	112 (80)
GT 2a, n (%)*	51 (61)	36 (63)	87 (62)
平均 HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (範囲)	6.1 (3.6–7.4)	6.5 (4.8–7.4)	6.3 (3.6–7.4)
HCV RNA ≥5 log ₁₀ IU/mL, n (%)	71 (86)	56 (98)	127 (91)
肝硬変, n (%)	8 (10)	7 (12)	15 (11)
前治療無効, n (%)	–	13 (23)	–
再燃／ブレイクスルー, n (%)	–	41 (72)	–
IFN不耐容, n (%)	–	3 (5)	–

*VERSANT HCV Genotype Assay (Version 2 [LiPA 2.0]) によりサブタイプが特定できなかった被験者は、ベースラインサンプルのシーケンシングを行いサブタイプを特定

ウイルス陰性化<LLOQの割合

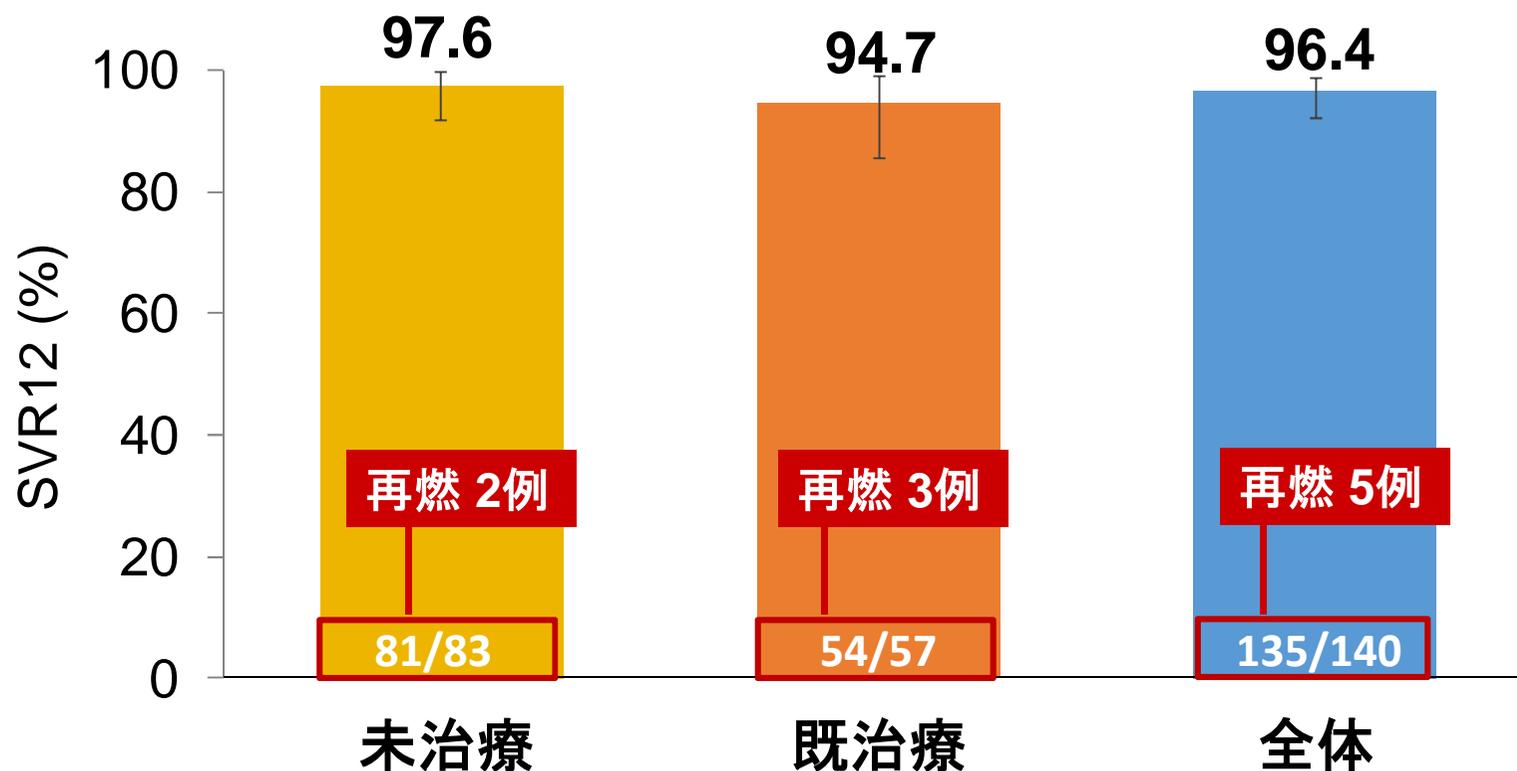


SVR12



◆ 5例の治療不成功例はいずれも再燃

SVR12が得られなかった症例の内訳



◆ 5例の治療不成功例はいずれも再燃

耐性解析

◆ 再燃 5例について耐性解析を実施

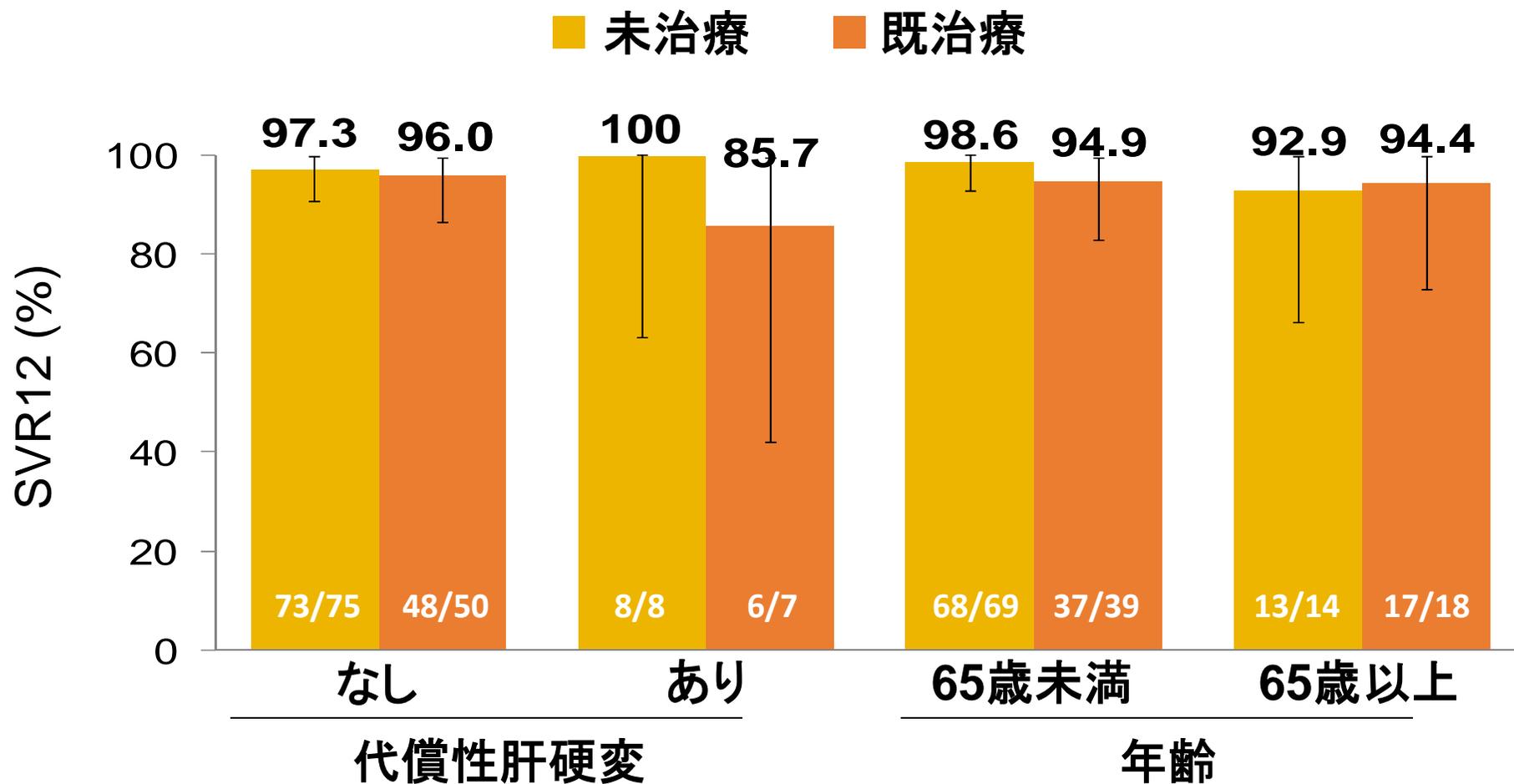
- ベースラインおよび再燃時のNS5B領域のdeep sequencingを実施
(1% cut off)
- 臨床分離株に対する薬剤感受性検査を実施

◆ 再燃 5例に薬剤耐性は認められなかった

- NS5B領域においてS282Tを含むいずれの耐性変異も検出せず
- SOFおよびRBVに対する感受性変化を伴う耐性株の出現なし

ウイルス陰性化

肝硬変の有無および年齢分類別



安全性

	65歳未満 N=108	65歳以上 N=32	全体 N=140
患者数, n (%)			
有害事象 (AE)	79 (73)	26 (81)	105 (75)
グレード 3 AE*	1 (1)	2 (6)	3 (2)
グレード 2, 3 AE*	10 (9)	7 (22)	17 (12)
重篤な有害事象 (SAE)	2 (2) [‡]	0	2 (1) [‡]
AEによる投与中止	0	0	0
死亡	0	0	0

* グレード4 のAEまたは臨床検査値異常は認められなかった

‡ SAE 2件の内訳: 貧血、ハチ刺傷アレルギー

発現率 5%以上の有害事象(AE)

	65歳未満 N=108	65歳以上 N=32	全体 N=140
n (%)			
全 A E	79 (73)	26 (81)	105 (75)
AE (5%以上)			
鼻咽喉炎	31 (29)	12 (38)	43 (31)
貧血	7 (7)	9 (28)	16 (11)
頭痛	11 (10)	3 (9)	14 (10)
倦怠感	8 (7)	3 (9)	11 (8)
そう痒症	5 (5)	4 (13)	9 (6)

- ◆ 有害事象の多くは、軽度もしくは中等度

結論

- ◆ 日本人のジェノタイプ2 C型慢性肝炎/代償性肝硬変における SOF+RBV 12週間投与による SVR12率は96.4%
 - 未治療群 97.6%、既治療群94%、
- ◆ 治療不成功(5例)はいずれも再燃例
 - 再燃例に耐性変異は認められなかった
- ◆ SOF+RBV の忍容性は良好
 - 全被験者が投与完遂
 - 安全性プロファイルは、RBV単独投与と同様
- ◆ SOF+RBV 12週間併用療法は、日本人のジェノタイプ2型 C型慢性肝炎/代償性肝硬変に対する、高い有効性と良好な忍容性を示す IFNフリーの簡便な治療法となると考えられた