

厚生労働省肝炎治療戦略会議

ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠による
DAA不成功例の再治療と非代償性肝硬変治療

泉 並木

武蔵野赤十字病院消化器科

COI 開示

発表者名（全員）：泉 並木

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

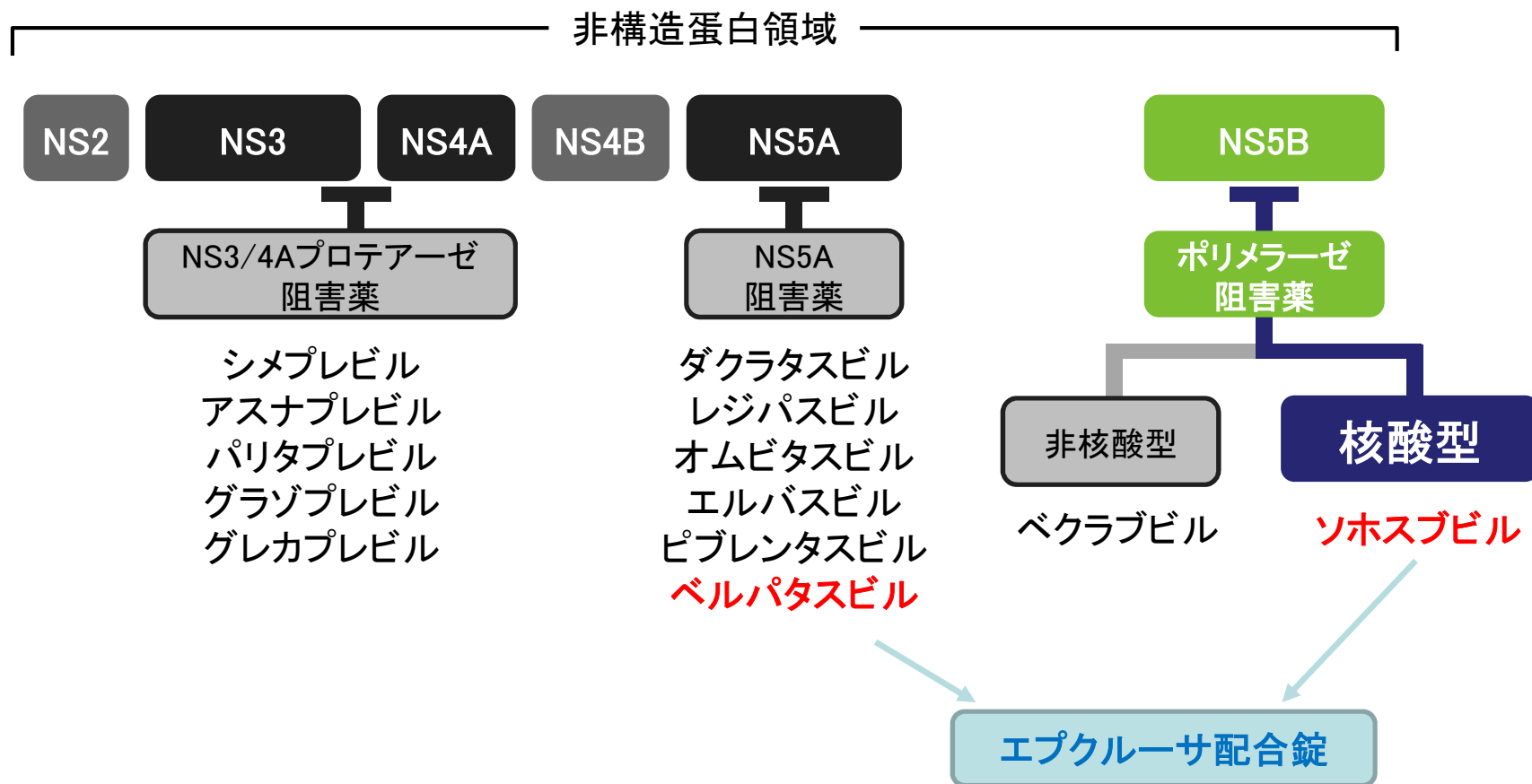
- | | |
|--------------|----------------------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | Gilead, AbbVie, MSD, |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄付講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

本日の内容

- ソホスブビル(SOF)/ベルパタスビル(VEL)配合錠
(エプクルーサ®配合錠)によるDAA不成功例に対する治療成績
- SOF/VEL配合錠による非代償性肝硬変の治療成績

HCVの非構造蛋白領域とDAAの作用点

- エプクルーサ配合錠は、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬を含有しない(PIフリー)。



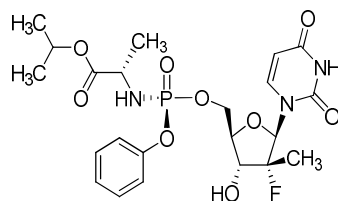
Halfon, P et al. J Hepatol 2011;55: 192-206を参考に作図

Schinazi R, et al. Liver Int 2014;34 (Suppl 1) :69-78より改変

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン（第6.2版），2018.10より改変

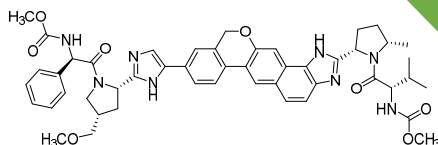
エプクルーサとは

SOF
NS5B 核酸型
ポリメラーゼ阻
害薬



◆ Sofosbuvir (SOF)

- C型肝炎のゲノタイプ1～6に有効
- 1日1回内服, 400-mg錠



VEL
NS5A
阻害薬

◆ Velpatasvir (VEL)

- ピコモルの濃度でゲノタイプ 1-6に有効
- 耐性獲得が改善された第二世代 NS5A阻害薬

SOF

VEL

◆ SOF/VEL 合剤

- 毎日経口投与, 固定用量(400/100 mg)

DAA不成功歴を有する例に対する2群間無作為比較

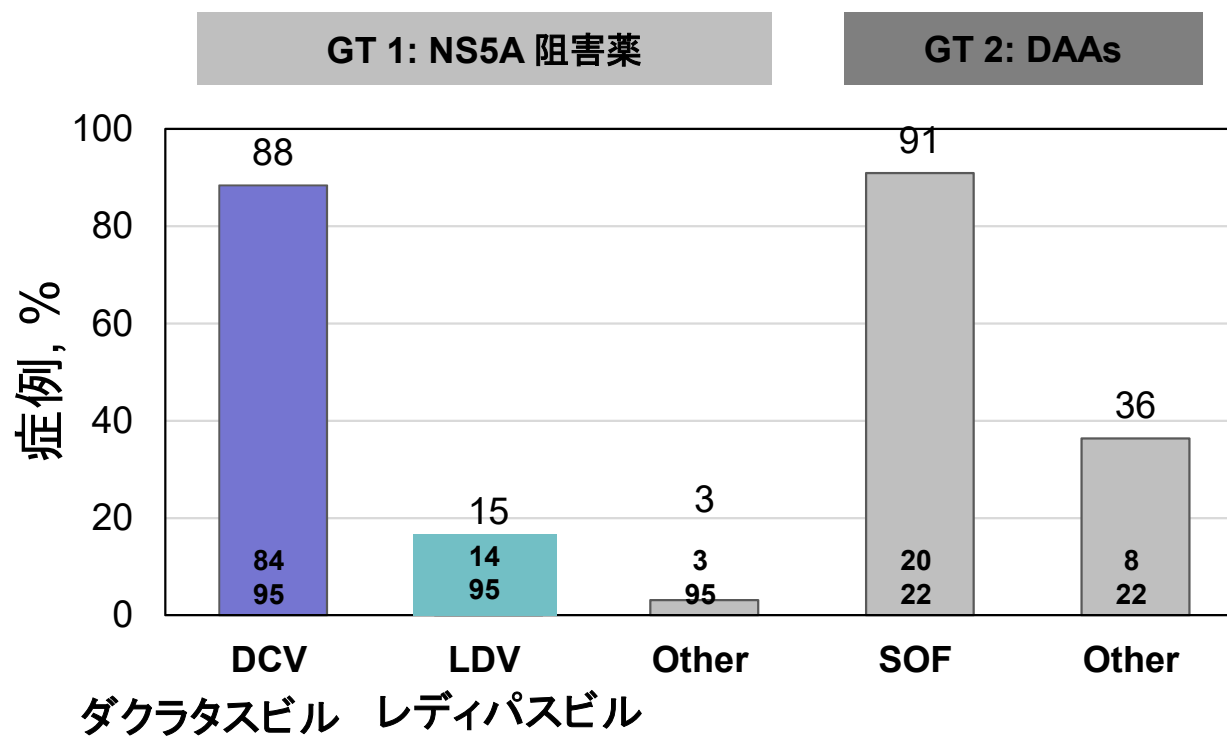


- 非盲検、
 - ゲノタイプ1型: NS5A阻害薬を含んだDAA治療で不成功
 - ゲノタイプ2型: いずれのDAAでもよいので不成功になった人
- 患者は 1:1に無作為割り付け SOF/VEL + RBV 12 or 24 週間
 - ゲノタイプと代償性肝硬変を層別化因子とした
- 主要評価項目: SVR12
- SOF/VEL + RBV 24 週間治療群は治療前の薬剤耐性変異と効果を解析

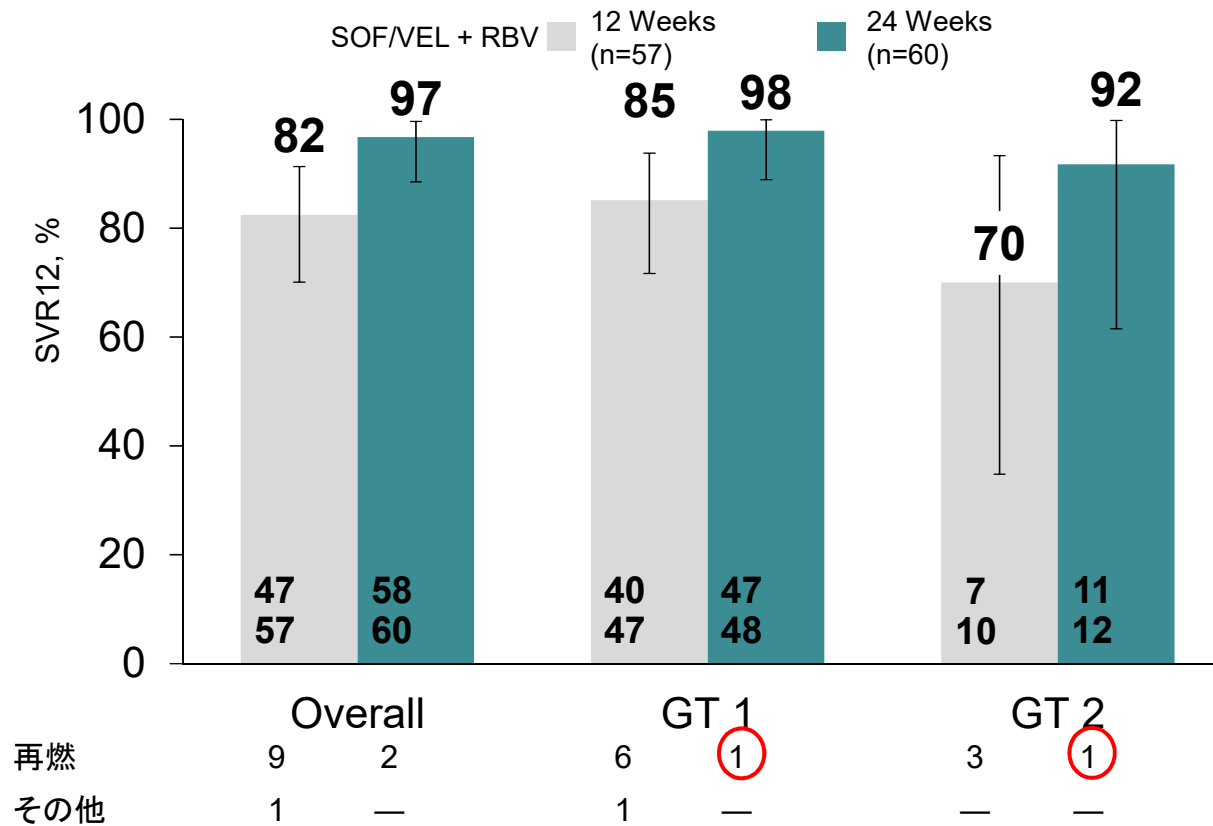
患者背景

	SOF/VEL RBV 12週 n=57	SOF/VEL RBV 24週 n=60
平均年齢 歳(範囲)	62 (21-81)	63 (35-79)
男性 例(%)	23 (40)	27 (45)
Asia人 例(%)	57 (100)	60 (100)
平均BMI, kg/m ² (範囲)	24 (18-33)	24 (18-36)
肝硬変、例(%)	18(32)	24(18-36)
ゲノタイプ、例(%)		
1	47 (82)	48 (80)
1a	2 (4)	1 (2)
1b	45 (79)	47 (78)
2	10 (18)	12 (20)
IL28B CC, 例(%)	23 (40)	27 (45)
平均HCVRNA, log10IU/mL(範囲)	6.3 (4.8-7.1)	6.1 (4.3-7.1)

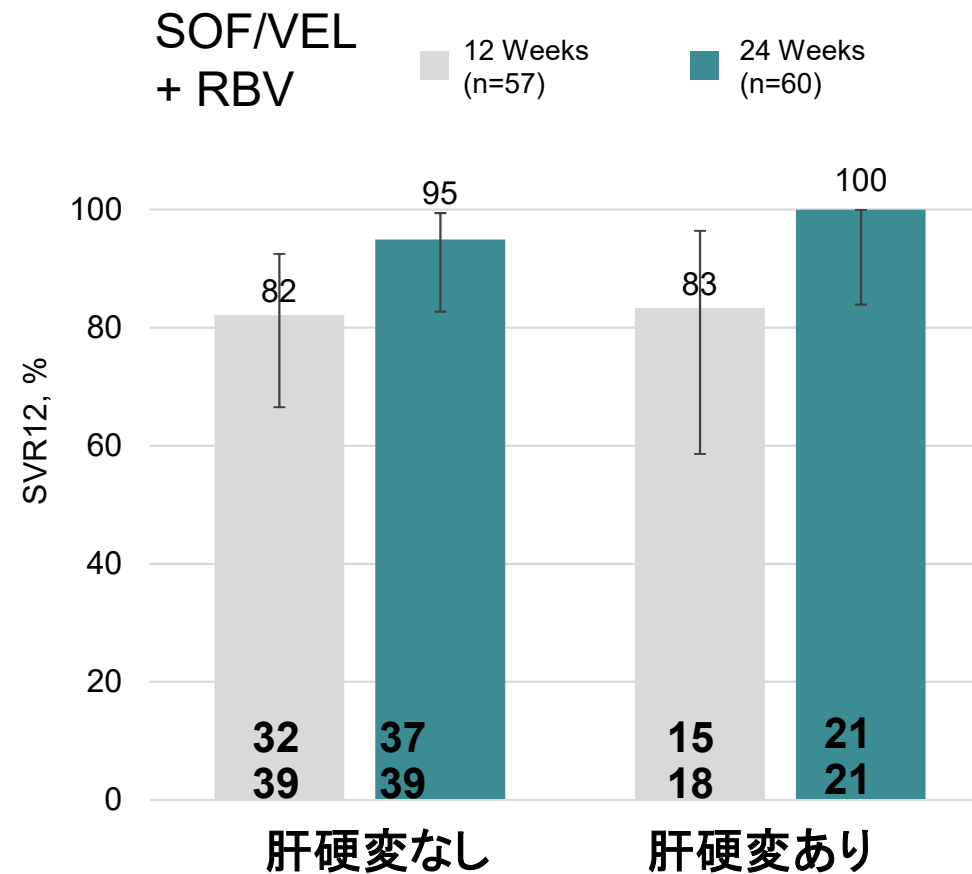
前治療で用いたDAA



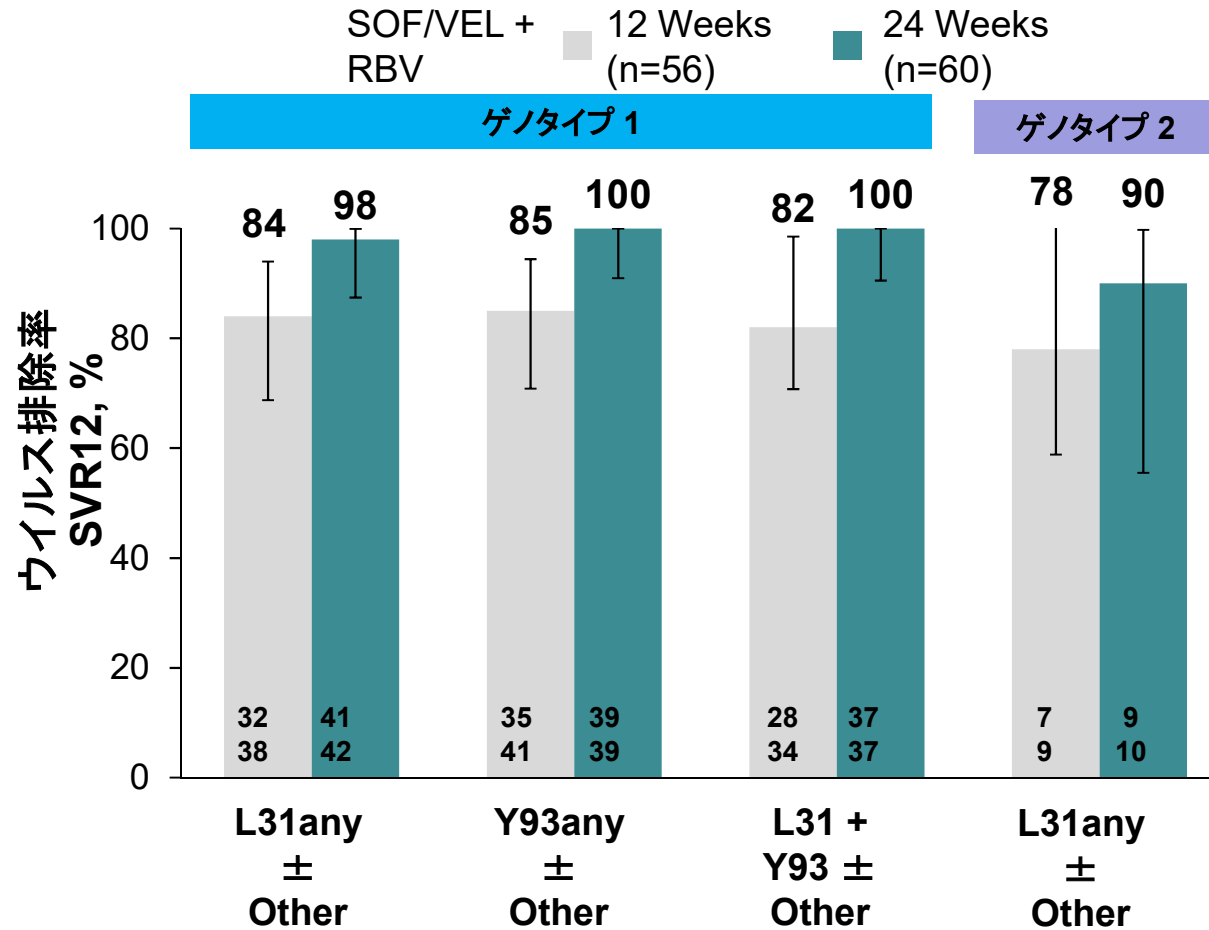
治療終了12週間後HCV RNA陰性化(SVR 12)



代償性肝硬変の有無別効果



耐性変異(RAS)別効果



ベースラインにP32 欠損(deletion)を有する例の効果

	ゲノタイプ	肝硬変	前治療 DAAs	ベースライン NS5A RASs	SVR12
SOF/VEL+RBV 12週間	1b	No	DCV+ASV	L31F, P32del	Yes
	1b	no	DCV+ASV; GLE/PIB	L31F, P32del	Yes
SOF/VEL+RBV 24 週間	1b	No	DCV+ASV	L31L/V, P32del	No
	1b	Yes	SIM; DCV+ASV; LDV/SOF	P32del	Yes
	1b	Yes	DCV+ASV	P32del	Yes

有害事象

症例数, n (%)		SOF/VEL + RBV 12 週間 n=57	SOF/VEL + RBV 24 週間 n=60
有害事象	有害事象	46 (81)	45 (75)
	Grade 3–4 有害事象	0	4 (7)
	重篤な有害事象	0	4 (7)
	薬剤に起因した重篤な有害事象	0	0
	有害事象による中止	1 (2)*	2 (3)†
	死亡	0	0
検査値以上	Grade 3–4	6 (11)	16 (27)

中止に至った有害事象； 発疹、肝血管肉腫、うつ

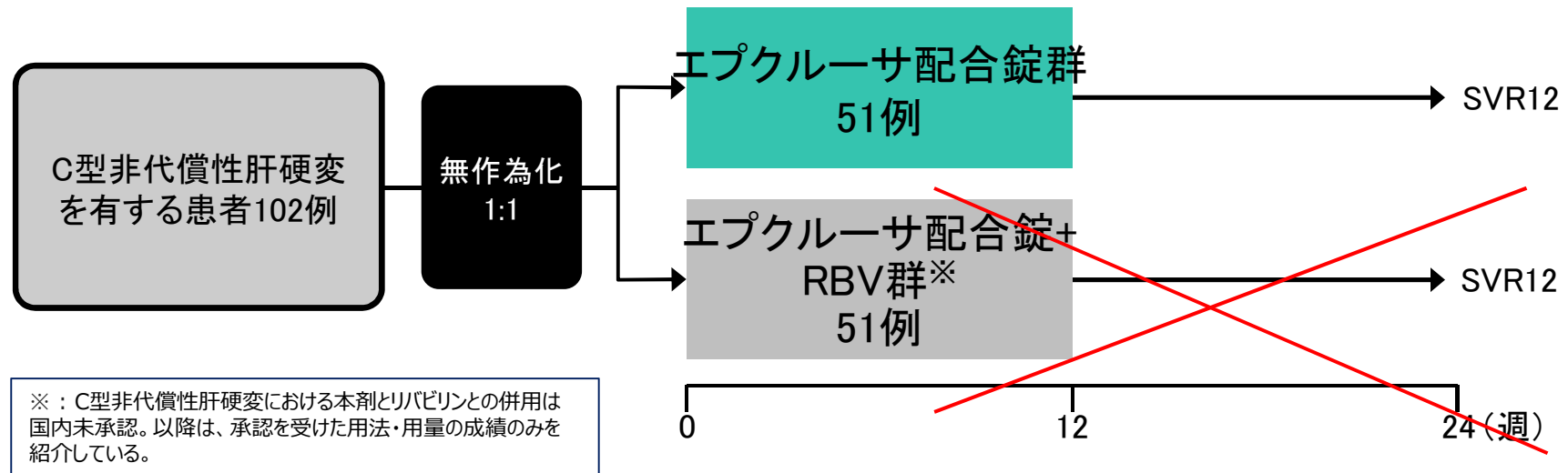
10%以上にみられた自覚症状の有害事象

症例, 例数 (%)	SOF/VEL + RBV 12 週間 n=57	SOF/VEL + RBV 24 週間 n=60
上気道炎症状	20 (35)	13 (22)
貧血	14 (25)	13 (22)
頭痛	11 (19)	2 (3)

C型非代償性肝硬変患者を対象とした 国内第3相臨床試験

非代償性肝硬変に対する2群間無作為比較

- 対象は、Child-Pugh (CP) スコア 7~12のC型非代償性肝硬変を有する、20歳以上の男性または妊娠/授乳中ではない女性とした。



患者背景①

		エプクルーサ配合錠 12週投与群 (n=51)
年齢中央値(範囲)		67歳(43~82)
≥65歳		29例(56.9%)
男性		18例(35.3%)
BMI(平均値±標準偏差), kg/m ²		26.5±4.37
IL28B CC遺伝子型※ ¹		33例(64.7%)
HCV RNA量(平均値±標準偏差),(範囲), log ₁₀ IU/mL		5.7±0.70(3.7~7.1)
HCV RNA ≥5 log ₁₀ IU/mL		43例(84.3%)
ALT値中央値(25パーセンタイル~75パーセンタイル), U/L		37(27~53)
eGFR(CG式※ ²)(平均値±標準偏差), mL/min		93.1±36.08
HCV治療歴	なし	27例(52.9%)
	あり※ ³	24例(47.1%)

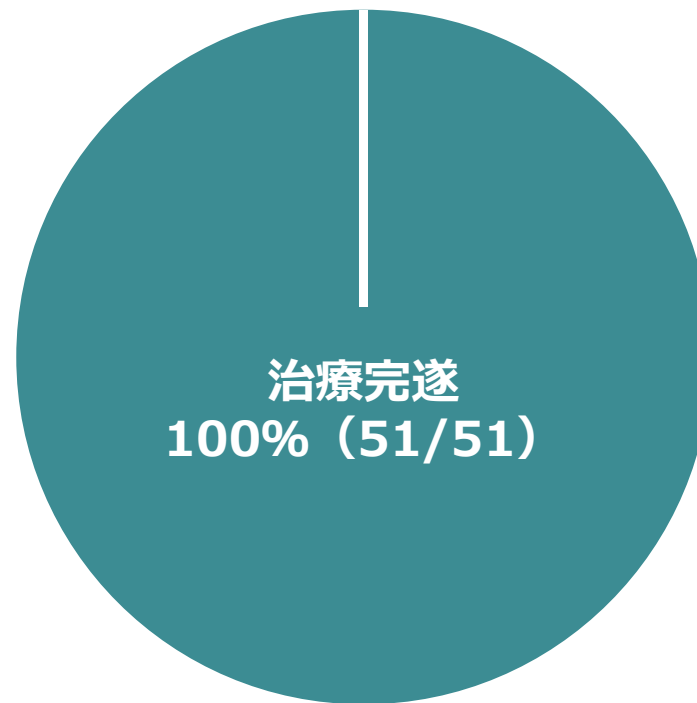
患者背景②

- Child-Pugh (CP) 分類は、78.4%がBであった。

		エプクルーサ配合錠 12週投与群 (n=51)
CP分類	CP-A [5-6]	1例 (2.0%)※
	CP-B [7-9]	40例 (78.4%)
	CP-C [10-12]	10例 (19.6%)
MELDスコア*	< 10	10例 (19.6%)
	10-15	36例 (70.6%)
	16-20	4例 (7.8%)
	21-25	0例
	> 25	1例 (2.0%)
ジェノタイプ	1	41例 (80.4%)
	1a	1例 (2.0%)
	1b	40例 (78.4%)
	2	9例 (17.6%)
	2(未確定)	5例 (9.8%)
	2a/2c	2例 (3.9%)
	2b	2例 (3.9%)
	3	1例 (2.0%)
	3b	1例 (2.0%)

エプクルーサ投与完遂率

- 患者全員が、12週間のエプクルーサ配合錠の投与を完遂した。

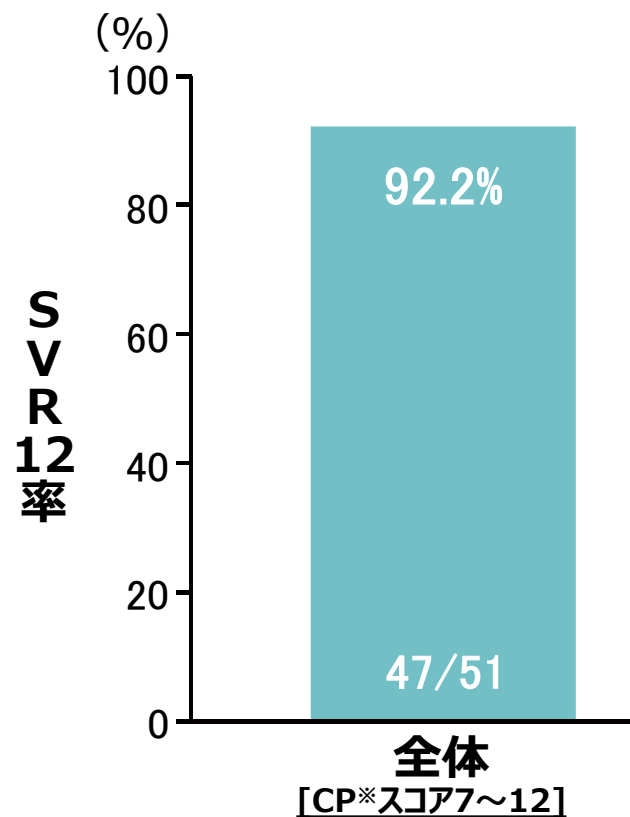


SVR12率*

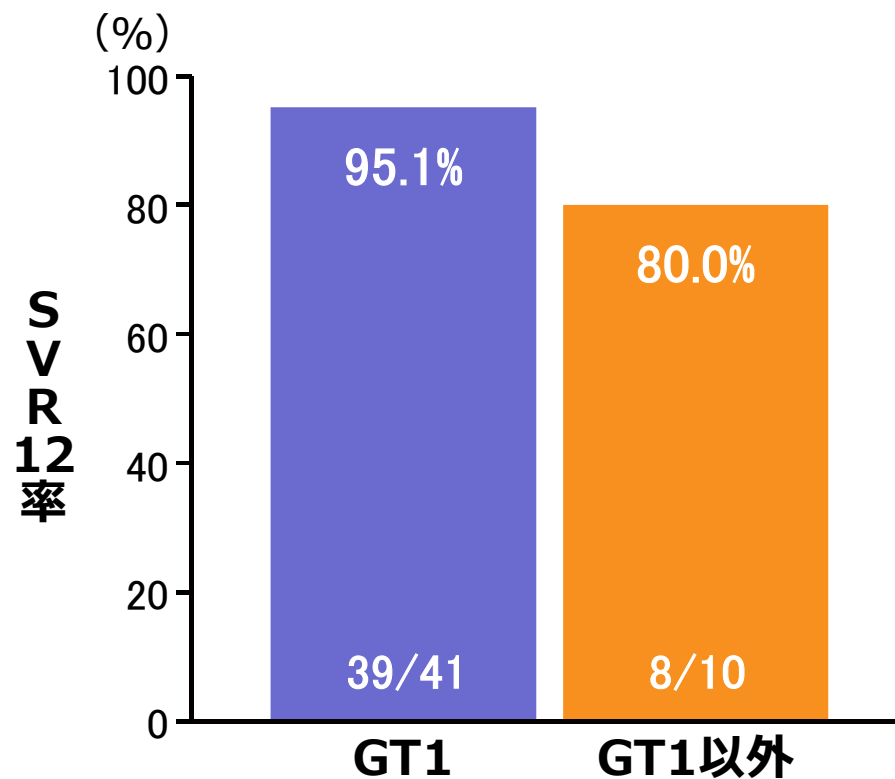
* 投与終了12週間後のウイルス持続陰性化率

- SVR12率は全体で92.2%、GT1で95.1%であった。

SVR12率* (主要評価項目)



ジェノタイプ別SVR12率* (サブグループ解析)



社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

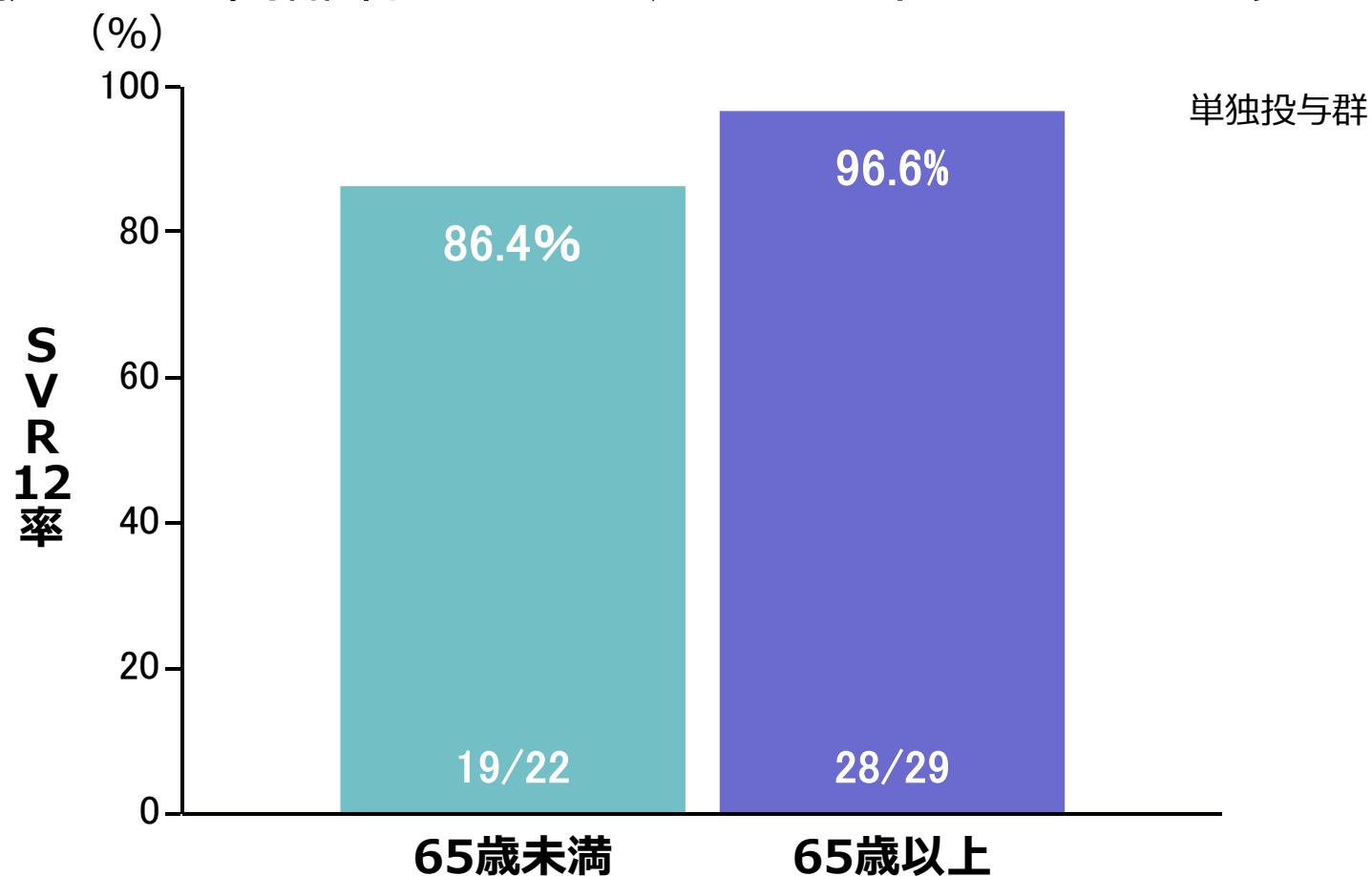
Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。 19

年齢別SVR12率* (サブグループ解析)

* 投与終了12週間後のウイルス持続陰性化率

- 65歳以上の高齢者において、SVR12率は96.6%であった。



社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

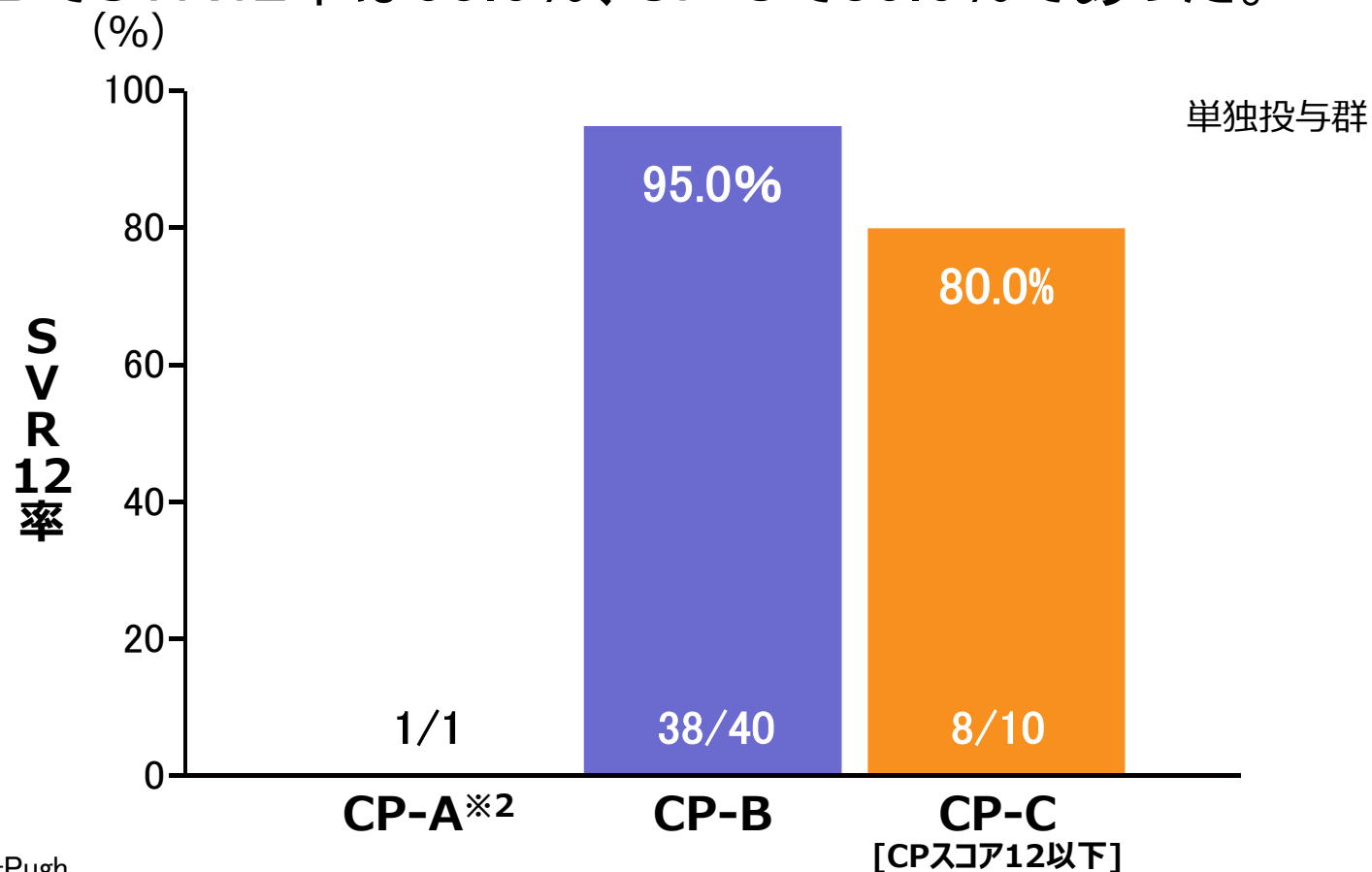
Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

ベースライン時CP※1分類別SVR12率* (サブグループ解析)

* 投与終了12週間後のウイルス持続陰性化率

- CP-BでSVR12率は95.0%、CP-Cで80.0%であった。



※1 Child-Pugh

※2 スクリーニング時(投与開始28日前まで)にCP-Bと判定されたが、ベースライン時にCP-Aであった症例

社内資料：承認時評価資料(国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019)

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

ウイルス学的転帰 (副次評価項目)

- 投与期間中のウイルス学的治療不成功は認められず、再燃は4例であった。

単独投与群

	全体 (n=51)	GT1 (n=41)	GT1以外 (n=10)
SVR12	47/51 (92.2%)	39/41 (95.1%)	8/10 (80.0%)
ウイルス学的治療不成功	4/51 (7.8%)	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)
再燃例	4/51 (7.8%)	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)
試験完了	4/51 (7.8%)	2/41 (4.9%)	2/10 (20.0%)
投与中止	0/0	0/0	0/0
投与期間中のウイルス学的治療不成功	0/51	0/41	0/10
その他	0/51	0/41	0/10

社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

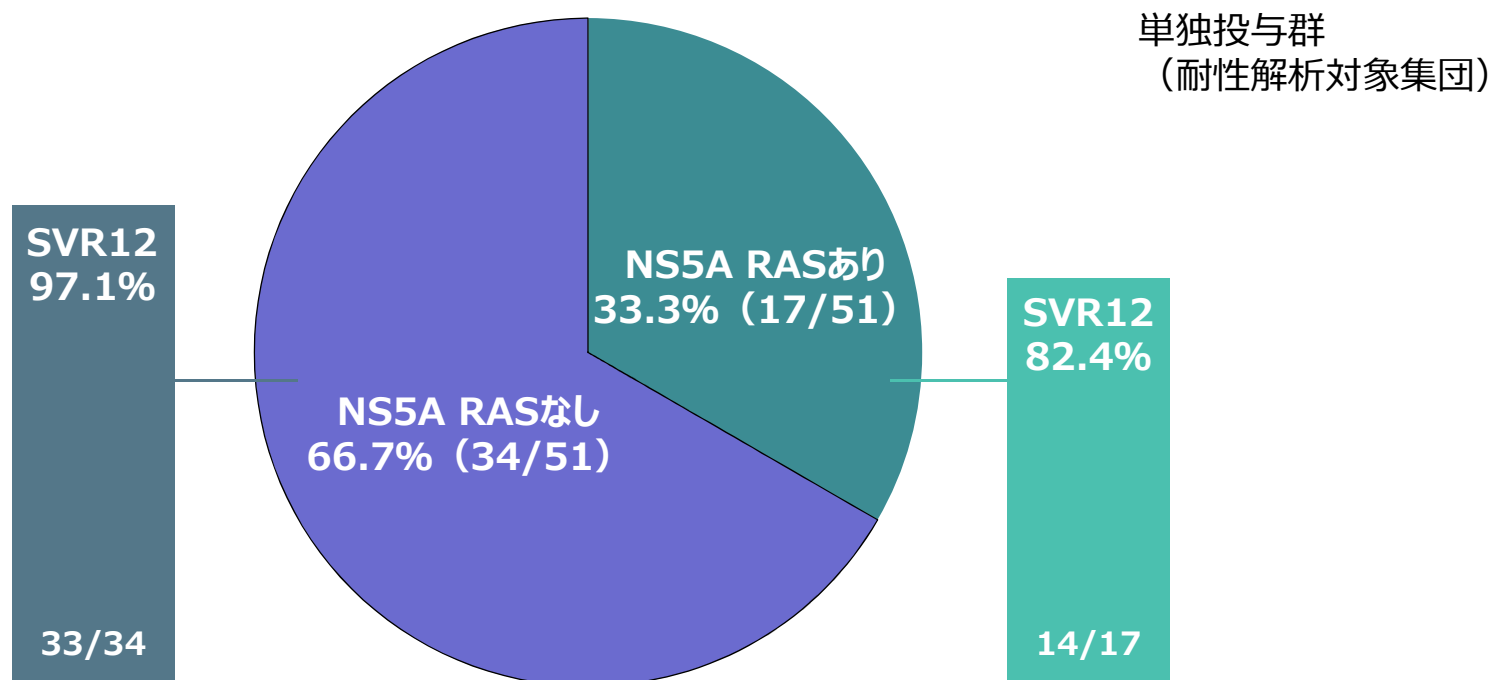
利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

ベースライン時のNS5A耐性変異※有無別SVR12率

(サブグループ解析)

(その他の有効性評価項目)

- NS5A耐性変異(RAS)の検出された患者において、SVR12率は82.4%であった。



※ 15%カットオフ

GT1でY93Hのある7例全員、GT2でL31Mのある症例7例中6例がSVR12を達成した。

ベースライン時に核酸型NS5B阻害薬に対してRASありの症例はいなかった。

社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

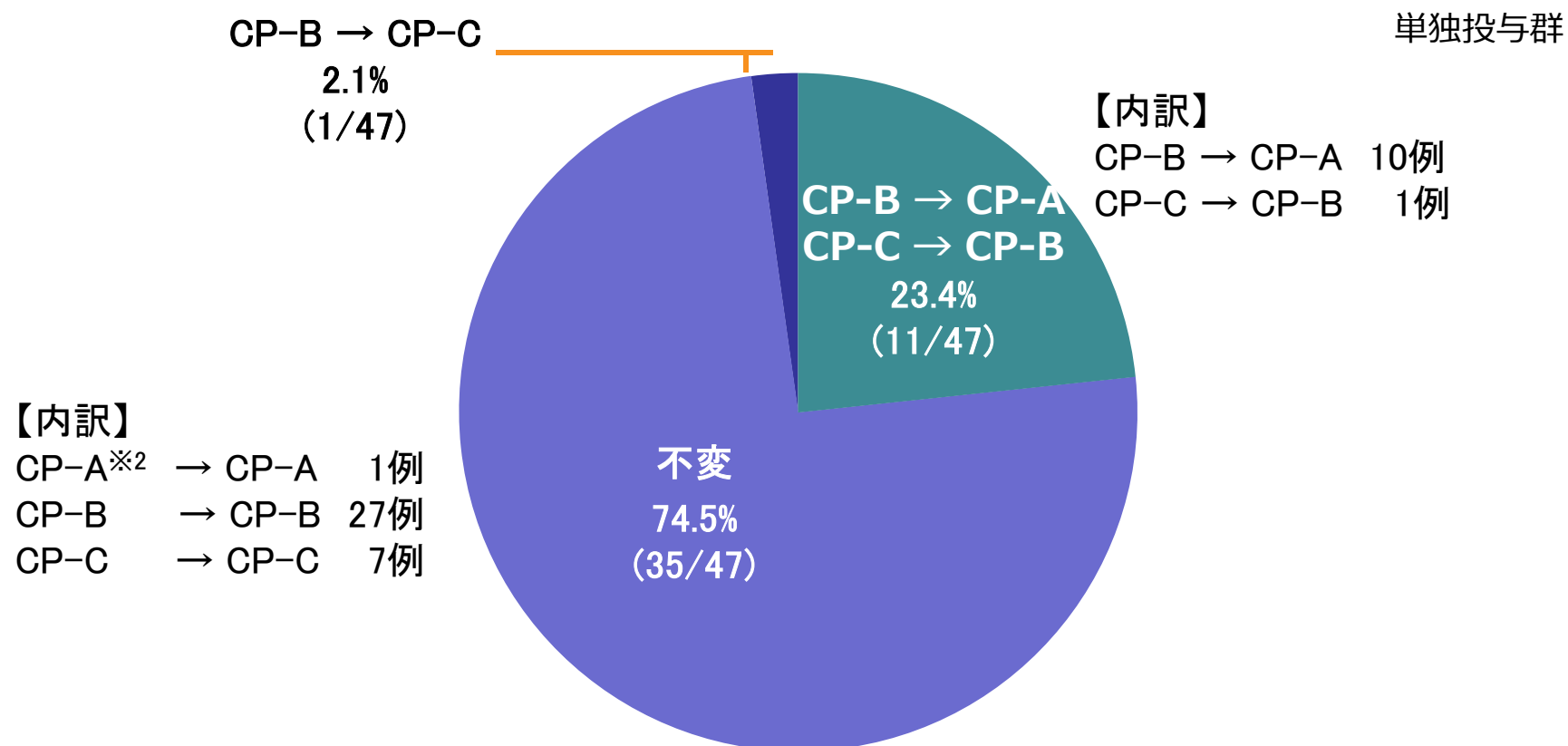
利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

SVR12達成例におけるCP※¹分類の変化

(投与終了後12週時)

(副次評価項目)【参考情報】

- SVR12達成例47例のうち10例は、CP-BからCP-Aとなった。

※¹ Child-Pugh※² スクリーニング時（投与開始28日前まで）にCP-Bと判定されたが、ベースライン時にCP-Aであった症例

社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

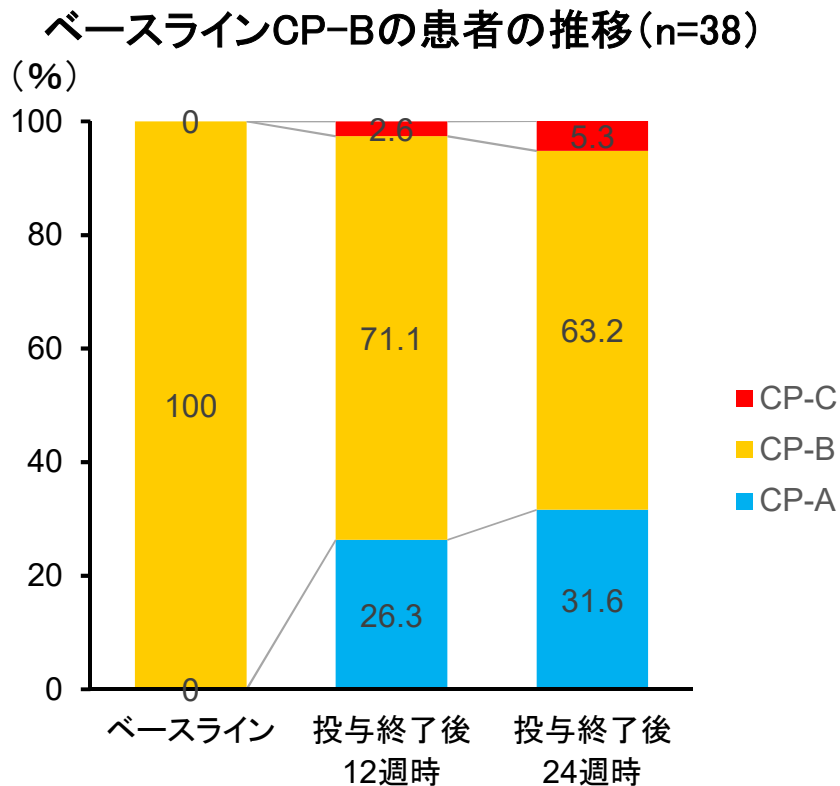
SVR12/24達成例^{※1}におけるCP^{※2}分類の変化

(副次評価項目)

【参考情報】

- CP-BでSVR12/24達成例のうち31.6%が投与終了後24週時にCP-Aとなり、
- CP-Cの8例中5例がCP-Bとなった。

単独投与群

ベースラインCP-A^{※3}の患者の推移

	ベースライン	投与終了後12週時	投与終了後24週時
CP-C		0	0
CP-B		0	0
CP-A	1	1	1

ベースラインCP-Cの患者の推移

	ベースライン	投与終了後12週時	投与終了後24週時
CP-C	8	7	3
CP-B		1	5
CP-A		0	0

※1 SVR12達成例とSVR24達成例は一致 ※2 Child-Pugh

※3 スクリーニング時(投与開始28日前まで)にCP-Bと判定されたが、ベースライン時にCP-Aであった症例

社内資料：承認時評価資料 (国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019)

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

副作用

エプクルーサ配合錠12週間投与群の51例中9例（17.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹2例（3.9%）等であった。（承認時）

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として、肝性脳症1例、胃癌1例、直腸腺癌1例、食道静脈瘤1例、重篤な副作用として胃癌1例が認められた。

安全性 評価対象例数	51例	エプクルーサ配合錠12週間投与群			
		全体	CP-B	CP-C	
副作用 発現症例数	9例	副作用発現例数 (%)	9 (17.6%)	8 (19.5%)	1 (10.0%)
副作用 発現症例率	17.6%	副作用の種類、例数 (%)			
		一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		末梢性浮腫	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		感染症および寄生虫症	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		膀胱炎	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		胃癌	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		神経系障害	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		頭痛	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		腎および尿路障害	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		頻尿	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9%)	2 (4.9%)	0
		口腔咽頭不快感	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		口腔咽頭痛	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		皮膚および皮下組織障害	2 (3.9%)	1 (2.4%)	1 (10.0%)
		発疹	2 (3.9%)	1 (2.4%)	1 (10.0%)
		血管障害	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0
		高血圧	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0

社内資料：承認時評価資料（国内第3相臨床試験：GS-US-342-4019）

Takehara T, et al. J Gastroenterol 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00535-018-1503-x. [Epub ahead of print]

利益相反：本研究はギリアド・サイエンシズ, Inc. の資金提供 および支援 により行われた。

死亡例(エプクルーサ配合錠+RBV投与群)

- エプクルーサ配合錠+RBV12週間投与群において3例の死亡が報告された。
- 治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治療群	CP分類	原因	コメント	治験薬との関連 (治験責任医師)
エプクルーサ +RBV 12週間投与群	CP-C	細菌性敗血症	59歳、女性、食道静脈瘤の病歴を有しており、エプクルーサ配合錠+RBV 12週間投与群にランダム割付けされた。Day 2に食道静脈瘤出血(Grade 3、重篤な有害事象)により入院し、同日にRBVの投与を中止した。SOF/VELはDay 2からDay 8まで休薬し、Day 43に中止した。入院継続中の投与終了後Day 2に急性腎障害(Grade 2、重篤な有害事象)を発現し、投与終了後Day 5に細菌性敗血症(Grade 4、重篤な有害事象)により死亡した。	なし
エプクルーサ +RBV 12週間投与群	CP-C	肝細胞癌	51歳、男性、エプクルーサ配合錠+RBV 12週間投与群にランダム割付けされた。投与終了後Day 70に試験治療下外での肝細胞癌(Grade 3、重篤な有害事象)を発現し、当該事象により投与終了後Day 155に死亡した。	なし
エプクルーサ +RBV 12週間投与群	CP-C	胃静脈瘤出血	67歳、男性、胃静脈瘤の病歴を有しており、エプクルーサ配合錠+RBV 12週間投与群にランダム割付けされた。Day 50に胃静脈瘤出血(Grade 3)により治験薬の投与を中止し、当該事象により投与終了後Day 17に死亡した。	なし

まとめ： C型非代償性肝硬変に対する国内第3相臨床試験

◆ 有効性、忍容性

- C型非代償性肝炎患者において、エプクルーサ配合錠12週間投与により、SVR12率92.2%という高い有効性が得られた。

◆ 肝予備能

- ALT、総ビリルビン等の改善が認められ、海外臨床試験と同様に、SVR24達成患者の36%で投与終了後24週までにCP分類の改善が認められた。

◆ 忍容性

- エプクルーサ配合錠単独投与群の全例が治療を完遂した。
- エプクルーサ配合錠はアンメットメディカルニーズとして残された課題であったC型非代償性肝炎患者を対象とした国内第3相臨床試験において、高い有効性と良好な忍容性を示した。