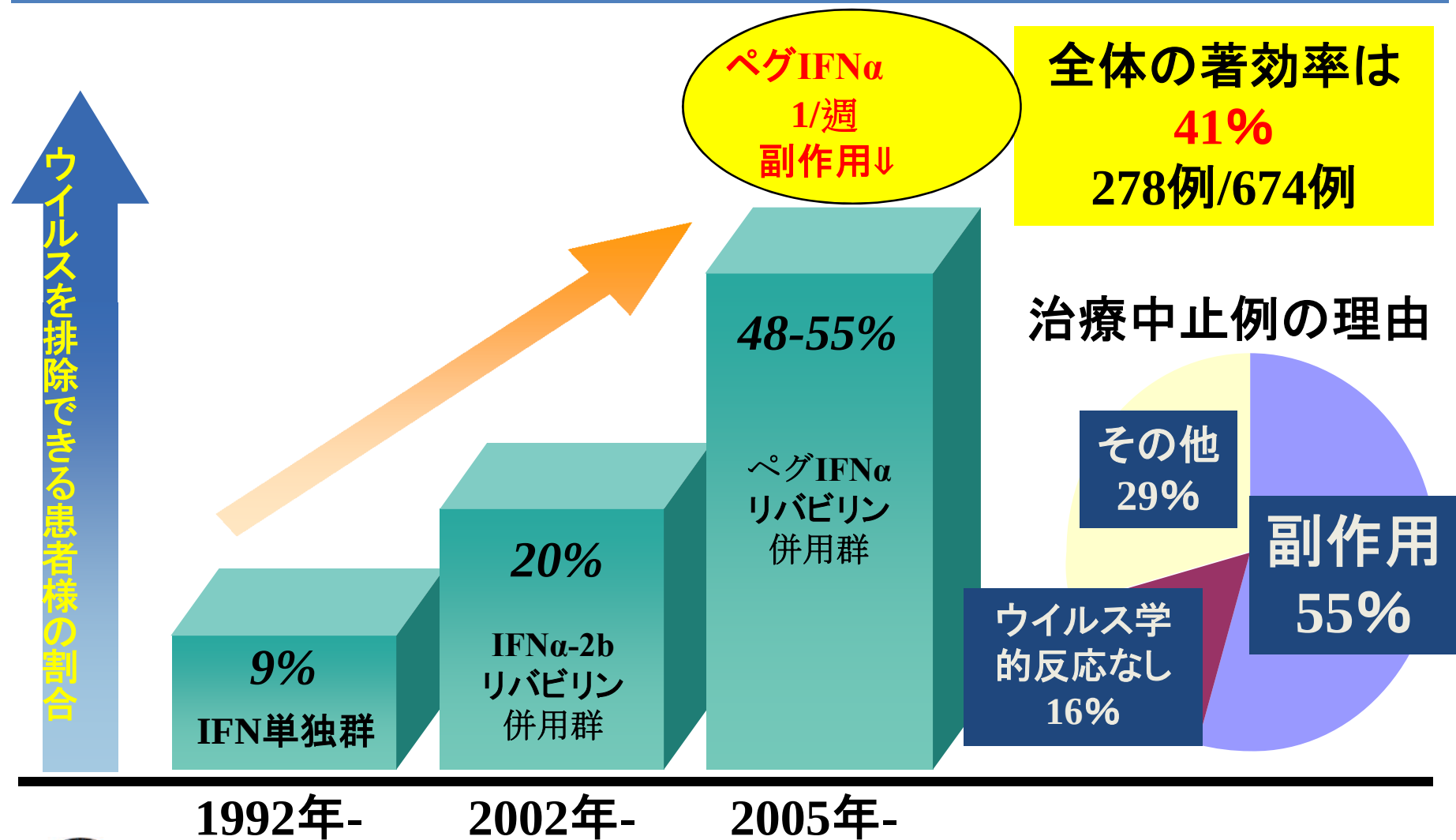


日本人C型慢性肝疾患患者における Ledipasvir/Sofosbuvir配合錠のPhase 3治験結果

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
研究センター長 溝上 雅史



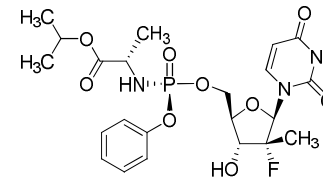
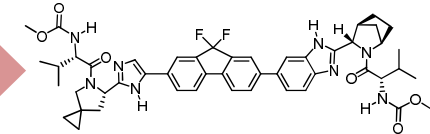
HCV1b高ウイルス例に対する インターフェロンの治療効果の変遷



ハーボニー配合錠 (レジパスビル+ソホスビル)

- **Ledipasvir (LDV)**
 - Picomolarで幅広くHCV genotypesに有効性
 - NS5B耐性変異のS282Tに感受性を示す
 - 1日1回, 経口 90 mg
- **Sofosbuvir (SOF)**
 - HCV GT 1-6にPangenotypicな有効性
 - NS5A耐性変異に感受性を示す
 - 耐性変異に高い遺伝バリアを持つ
 - 1日1回, 経口 400 mg
 - >250,000人の患者にSOF投与済
- **Ledipasvir/Sofosbuvir STR**
 - 1日1回, 経口, 配合錠 (90/400 mg)
 - インターフェロンとリバビリン不用
 - 限定的な DDIs, 食事の影響を受けない
 - >4,000人の患者に臨床試験で投与済み

LDV - NS5A
阻害薬



SOF - NS5B
核酸型
ポリメラーゼ
阻害薬

LDV - NS5A
阻害薬

SOF - NS5B
核酸型
ポリメラーゼ
阻害薬

FDA Approval 10/10/2014
European Approval 11/18/2014

Lawitz E, et al. EASL 2011, Cheng G, et al. EASL 2012, SOVALDI® [PI]. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA March 2015;
HARVONI® [PI]. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA March 2015; Data on File. Gilead Sciences, Inc.



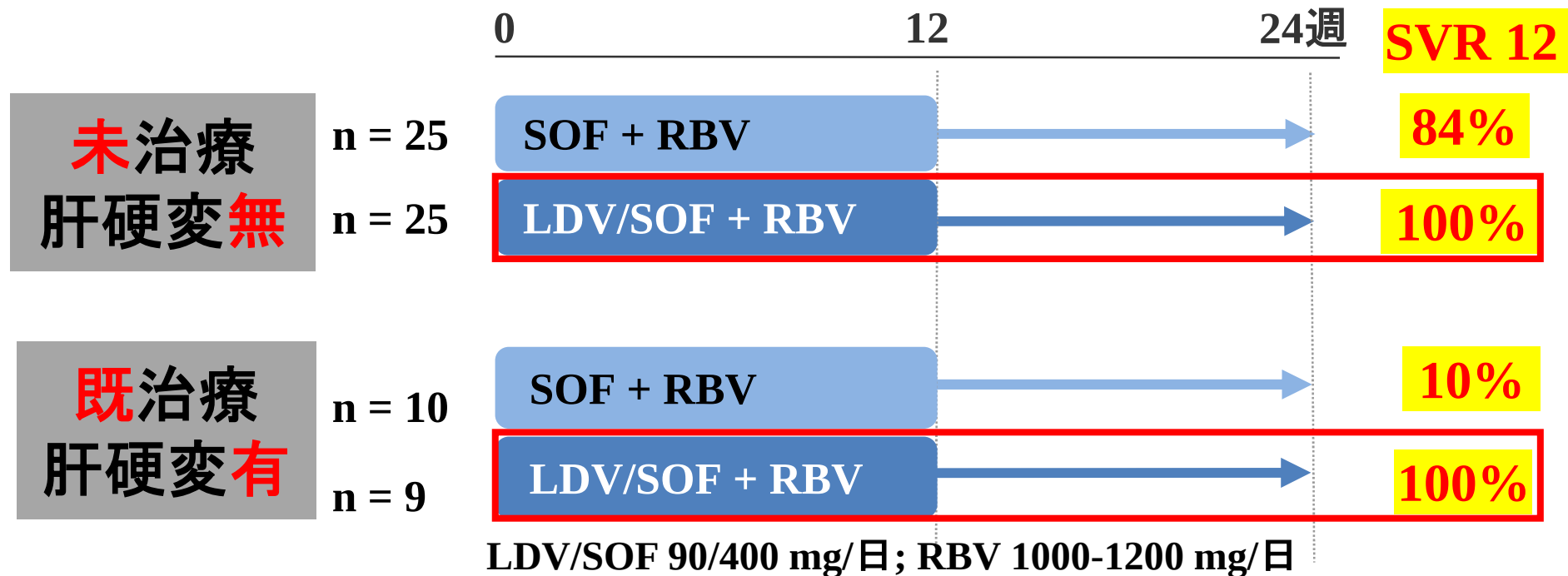
National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MM

LDV/SOF Phase 2 Study

ELECTRON Study: GT1患者における SOF or LDV/SOF+RBV



治療終了後12週(SVR12)で判定
年齢とBMI制限なし
LDV/SOF安全性と認容性に問題なし
SVR12は100%



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

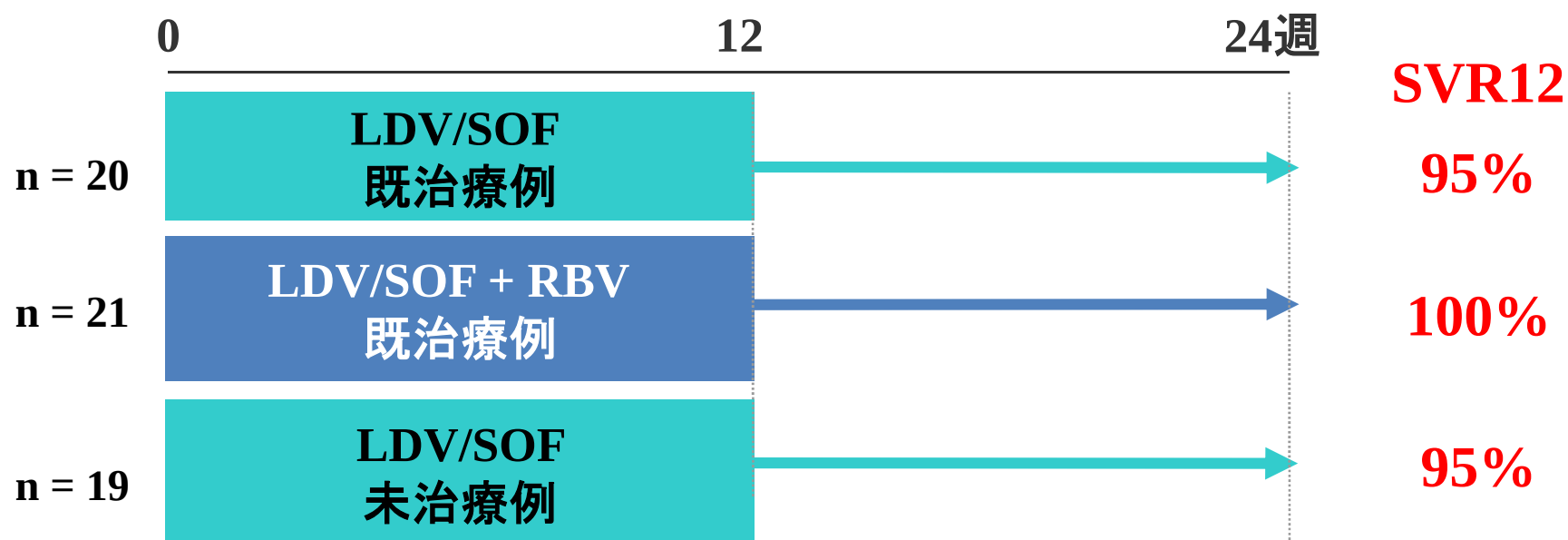
Yoshida et al. Gastroenterology 2014;146:736-743

MM

- LDV/SOF Phase 2 Study

LONESTAR Study: GT1患者におけるLDV/SOF±RBV治療成績

- 肝硬変のない未治療患者とPI失敗例 (55%の肝硬変例を含む) GT 1患者



LDV/SOF 90/400 mg/日; RBV 1000-1200 mg/日

- 肝硬変例やPI失敗例を含めても全体で**SVR12は97%**
- 認容性に問題ない
- 副作用による治療中止例は認めず
- **上記の結果からPhase 3に進行**



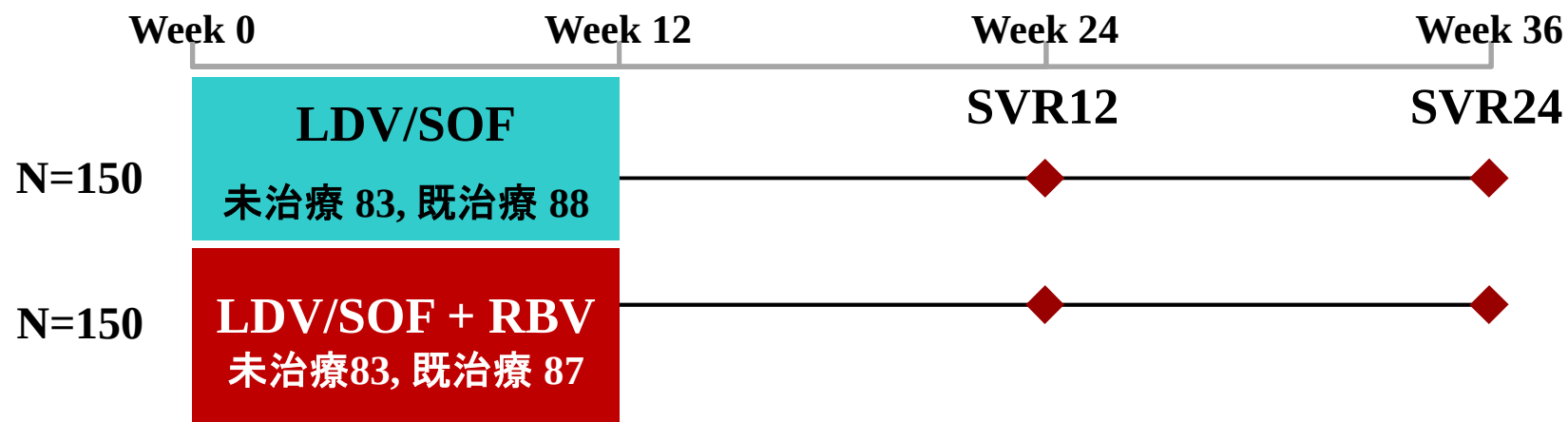
National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

Lawitz E, et al. *Lancet* 2013;383:515-23.

MM

本邦におけるPhase 3試験デザイン



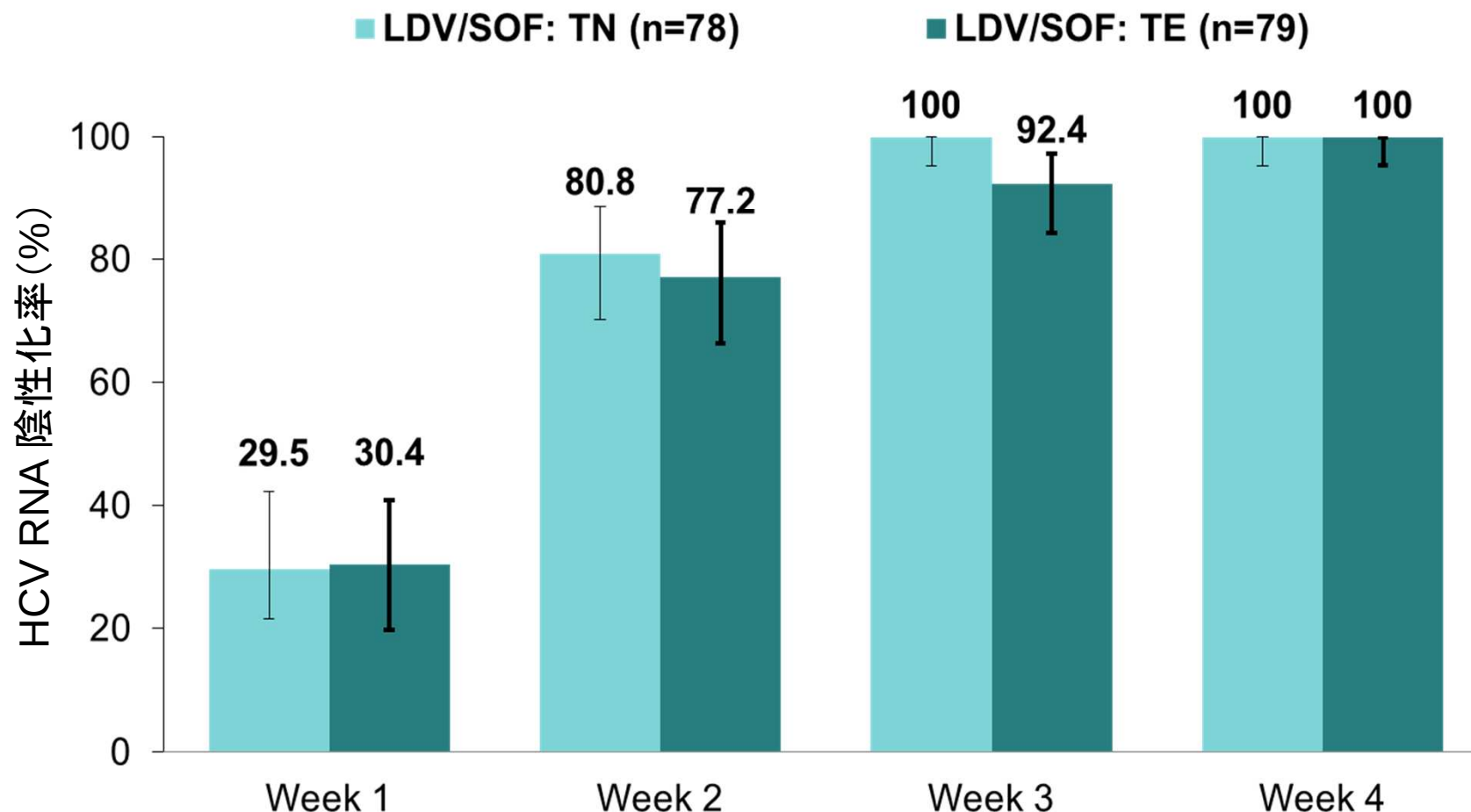
- ◆ GT1の慢性HCV感染日本人患者を対象
- ◆ LDV/SOF ± RBV 12週間投与の有効性／安全性を検討
- ◆ 日本のHCV感染患者の特性を反映する幅広い選択基準
- ◆ 年齢及びBMIの上限なし
- ◆ 代償性肝硬変Child-Pugh Aは最大40%まで組み入れ可能
- ◆ 血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$; 絶対好中球数の制限なし
- ◆ **HCV NS5A阻害薬による治療歴のある患者は除外**

日本人治験参加患者背景

	LDV/SOF		LDV/SOF + RBV		Total N=318
	未治療 n=78	既治療 n=79	未治療 n=81	既治療 n=80	
年齢中央値, 歳 (範囲)	60 (34-80)	63 (43-75)	59(29-78)	61(28-76)	61 (28-80)
年齢 ≥65 y, n (%)	22 (28.2)	35 (44.3)	27 (33.3)	23 (28.8)	107 (33.6)
男性, n (%)	31 (39.7)	29 (36.7)	33 (40.7)	33 (41.3)	126 (39.6)
平均BMI, kg/m ² (SD)	22.7 (3.33)	24.0 (3.82)	22.5 (2.80)	24.0 (3.32)	23.3 (3.39)
BMI ≥25 kg/m ² , n (%)	13 (16.7)	28 (35.4)	16 (19.8)	35 (43.8)	92 (28.9)
GT 1b, n (%)	77 (98.7)	80 (98.8)	74 (93.7)	77 (96.3)	308 (96.9)
平均HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (SD)	6.6 (0.48)	6.6 (0.56)	6.6 (0.54)	6.5 (0.54)	6.6 (0.53)
HCV RNA ≥5 log ₁₀ IU/mL, n (%)	77 (98.7)	78 (98.7)	80 (98.8)	79 (98.8)	314 (98.7)
平均ALT値, U/L (SD)	53 (42.7)	65 (58.9)	56 (34.2)	63 (40.9)	59 (45.1)
代償性肝硬変, n (%) (C-P-T Aのみ)	13 (16.7)	27 (34.2)	11 (13.6)	21 (26.3)	72 (22.6)
平均血小板数, x 10 ³ /μL (SD, 範囲)	170 (60.2, 57-335)		179 (61.4, 55-405)		-
平均eGFR, mL/min (範囲)	78(51- 141)	81 (54- 220)	80 (50- 142)	83 (46- 182)	81 (46- 220)
IL28B CC, n (%) (DUKE)	50 (64.1)	31 (39.2)	45 (55.6)	29 (36.3)	155 (48.7)



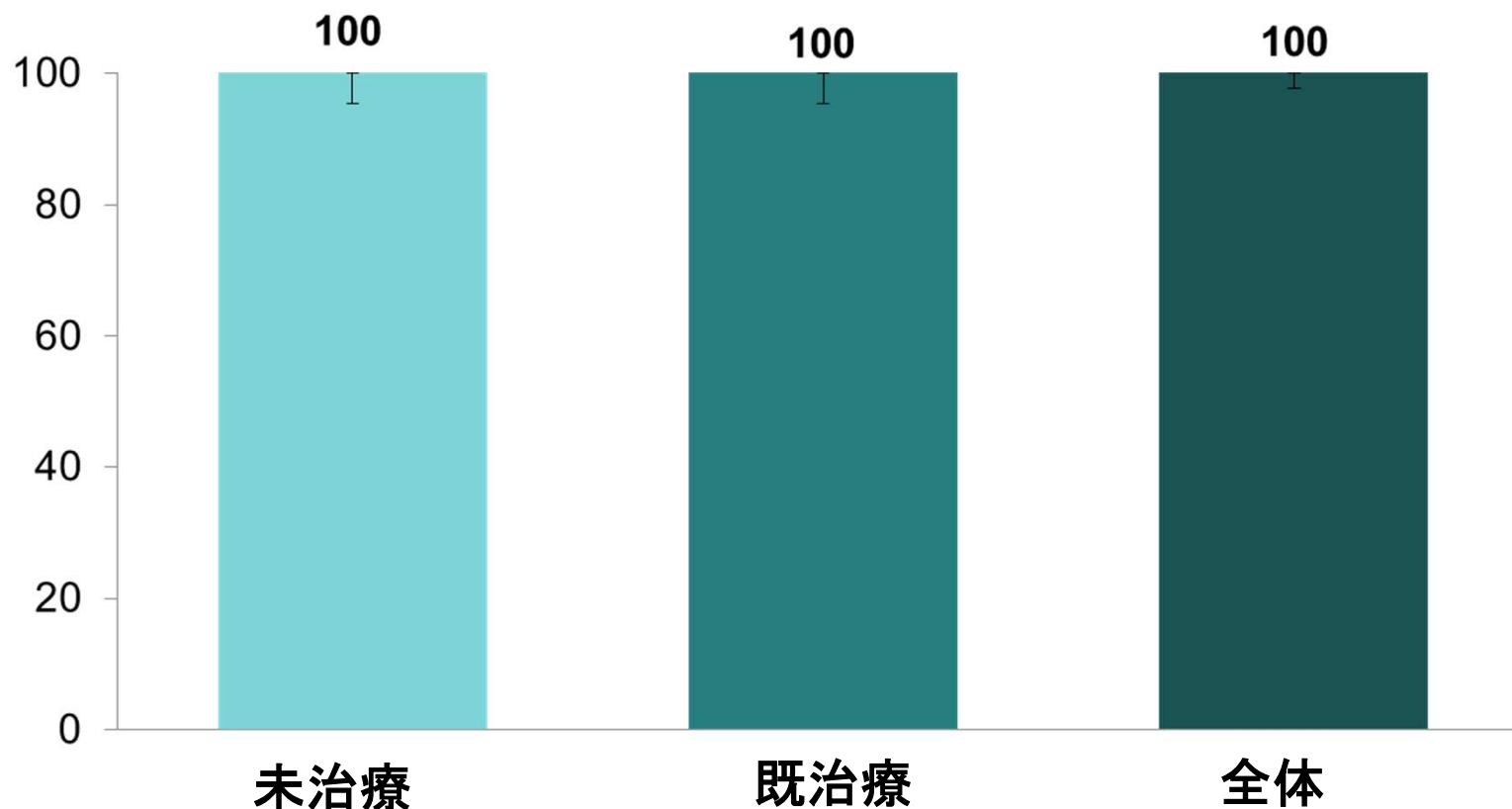
投与最初の4週のHCV RNA検出感度以下(<LLOQ)率



開始4週で全例検出感度以下になり、SVR24迄検出感度以下を持続

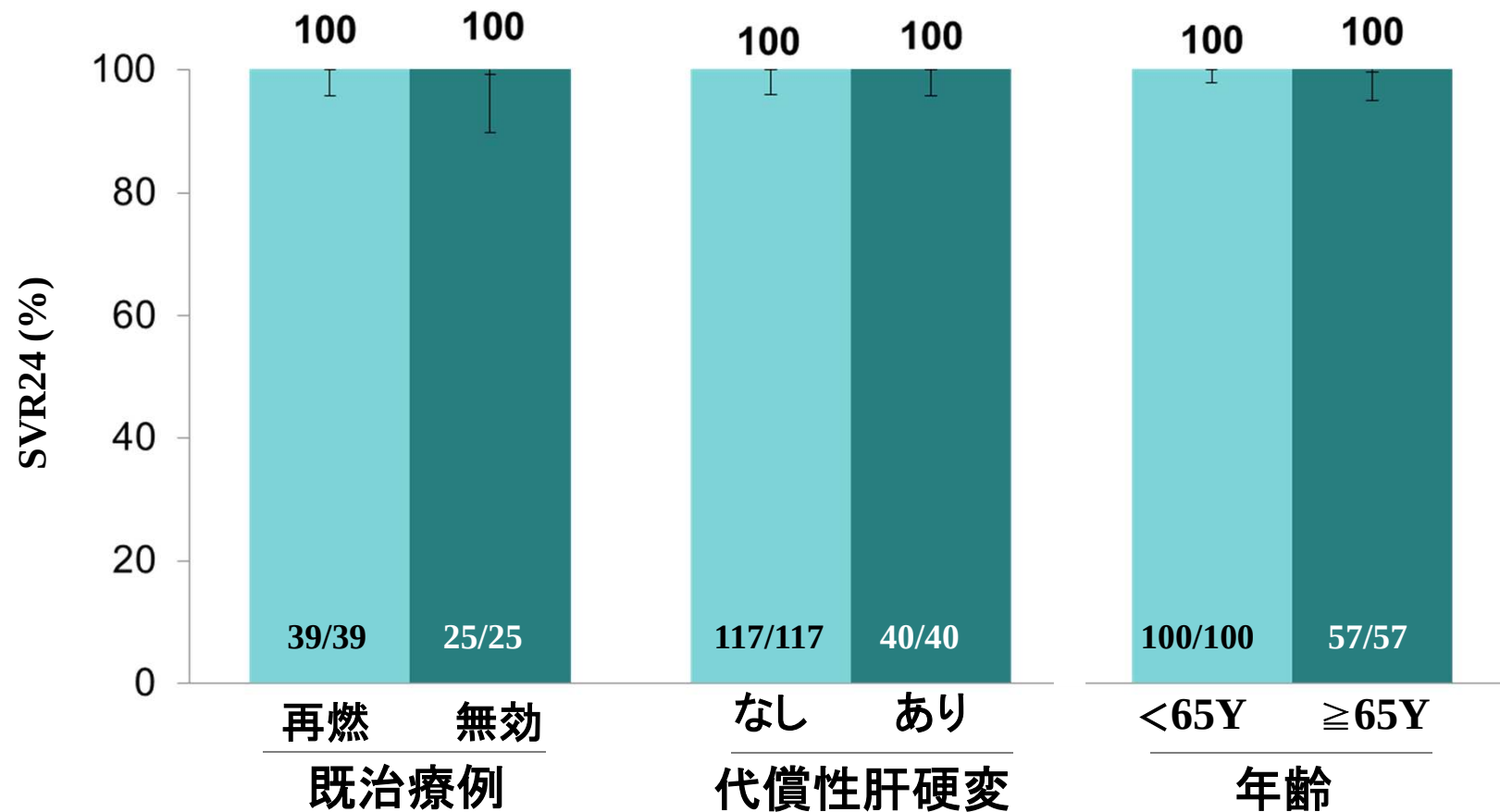


主要評価項目: SVR12率
(ハーボニー配合錠; LDV/SOF 12週投与)



SVR12 を達成した症例は 全例SVR24も達成
Breakthrough例は認めず

**背景因子別SVR24
(ハーボニ—配合錠; LDV/SOF 12週投与)**



Non-SVR症例 3例

(全例:n=3/318:LDV/SOF+RBV群:n=3/161)

投与中止例 2例

発疹 LDV/SOF+**RBV** 12 週投与 未治療 55歳 女性

投与開始後 Day 6に麻疹様薬疹、投与中止 転帰:回復

既往:アトピー性皮膚炎(1978年～) 併用薬:なし

・投与中止後9日間、抗アレルギー剤、ジフルプレドナート等で処置後軽快

心停止 LDV/SOF+**RBV** 12 週投与 未治療 67歳 男性

Day 63に心停止 転帰:死亡

既往:肝硬変、糖尿病(メトホルミン及びボグリボースを要する)、サルコイドーシス、肺線維症、脾摘、良性前立腺肥大症及び慢性胃炎スクリーニング ECG:右脚ブロック及び左房拡大

・ウイルス性の消化管感染及び心臓発作を最も可能性が高いと考えられる

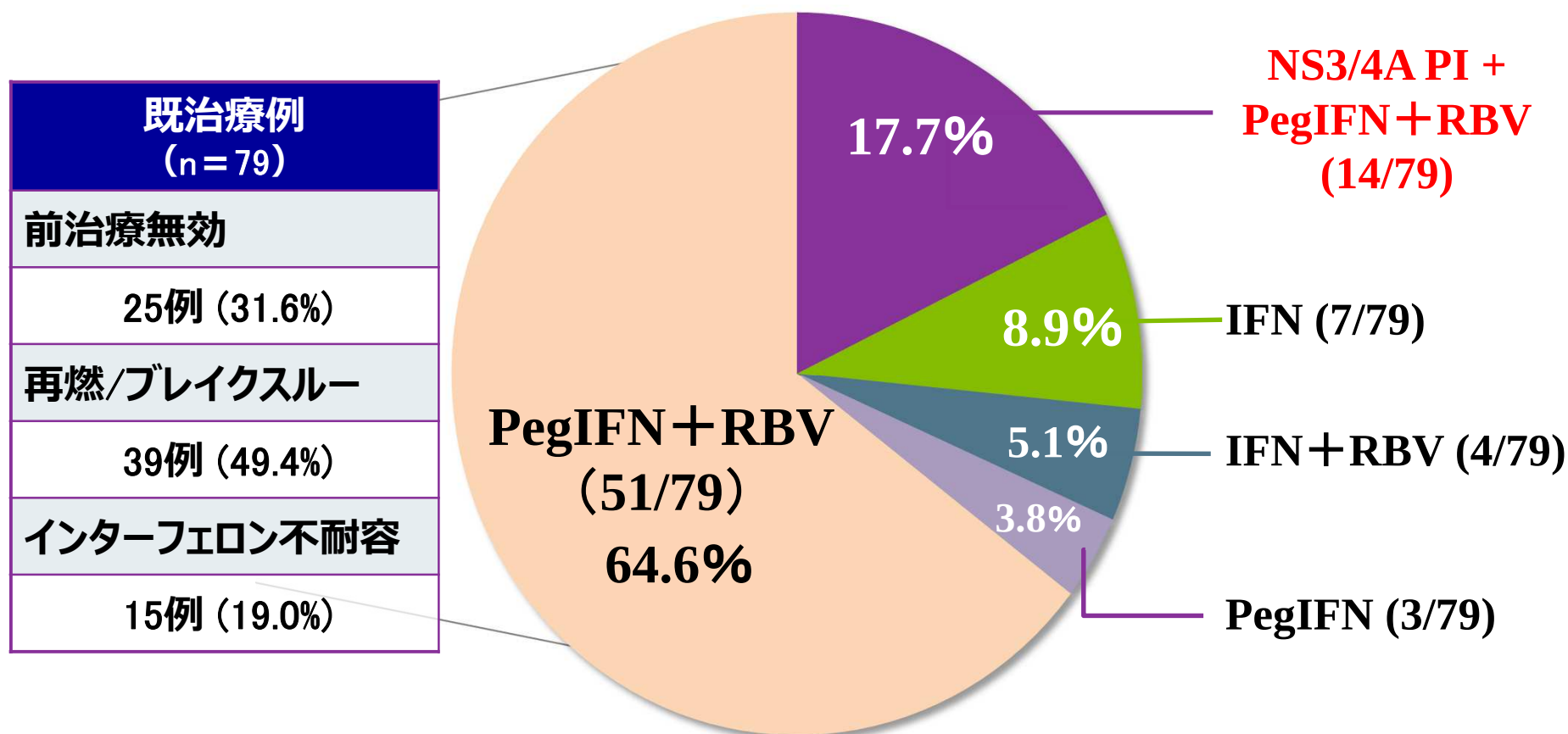
投与完遂例 1例

再燃例 LDV/SOF+**RBV** 12 週投与 未治療 55歳 女性

3例全例ともRBV併用例

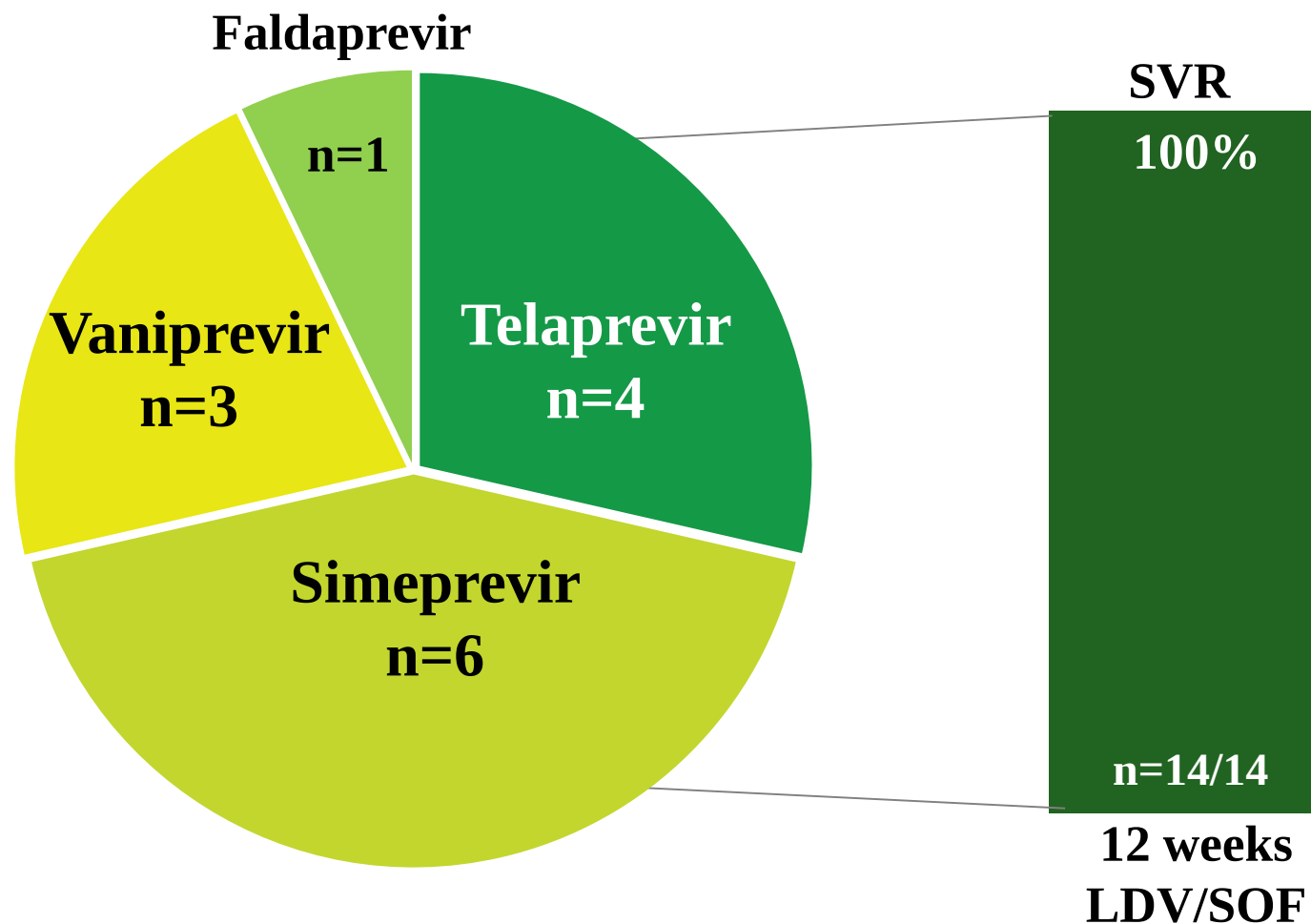


既治療患者における前治療の内訳 (n=79) ハーボニー(LDV/SOF)投与群

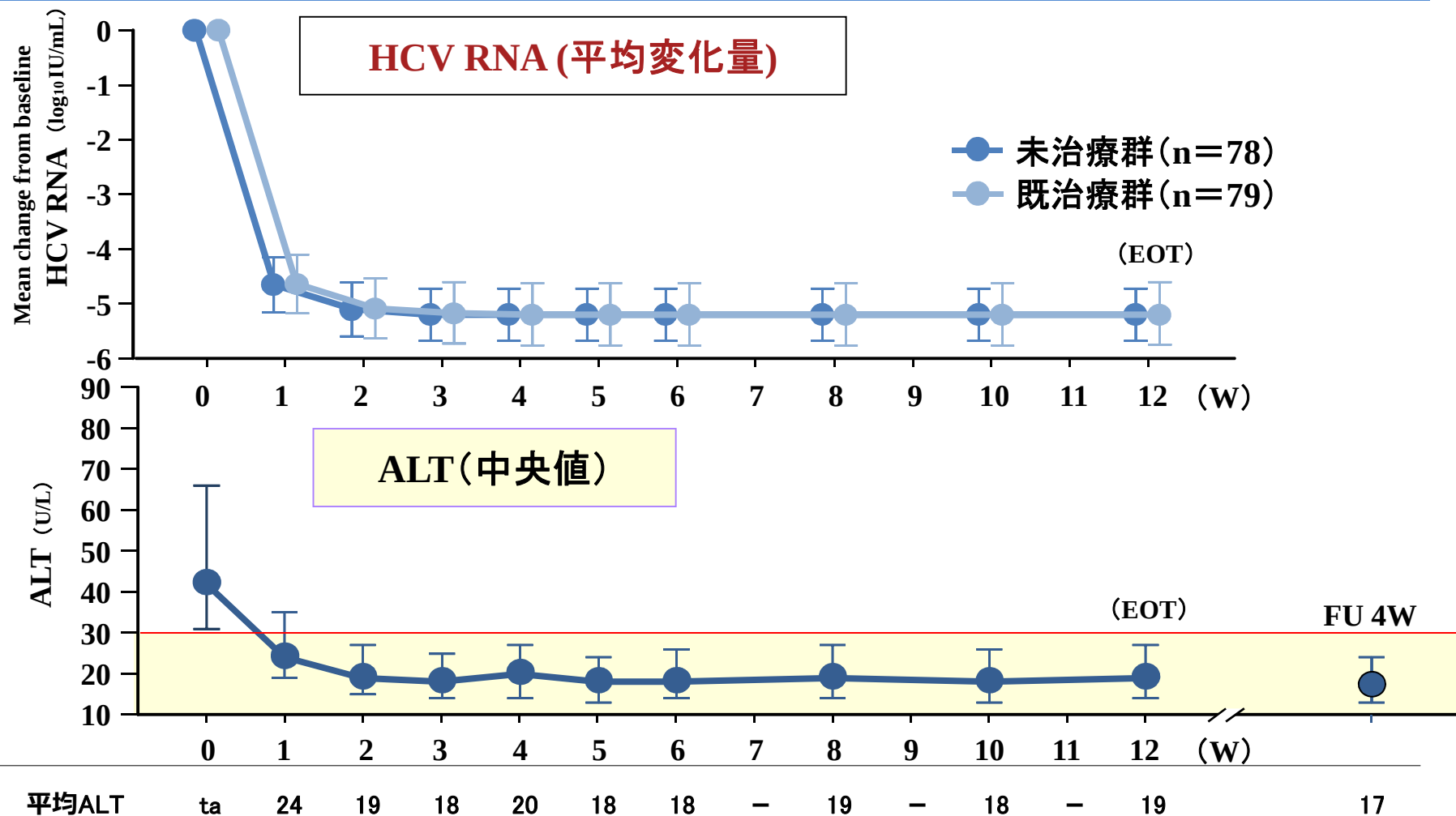


全例SVRを達成

前治療PI + Peg-IFN α + RBV併用療法の内訳 (n=14) ハーボニー(LDV/SOF)投与群



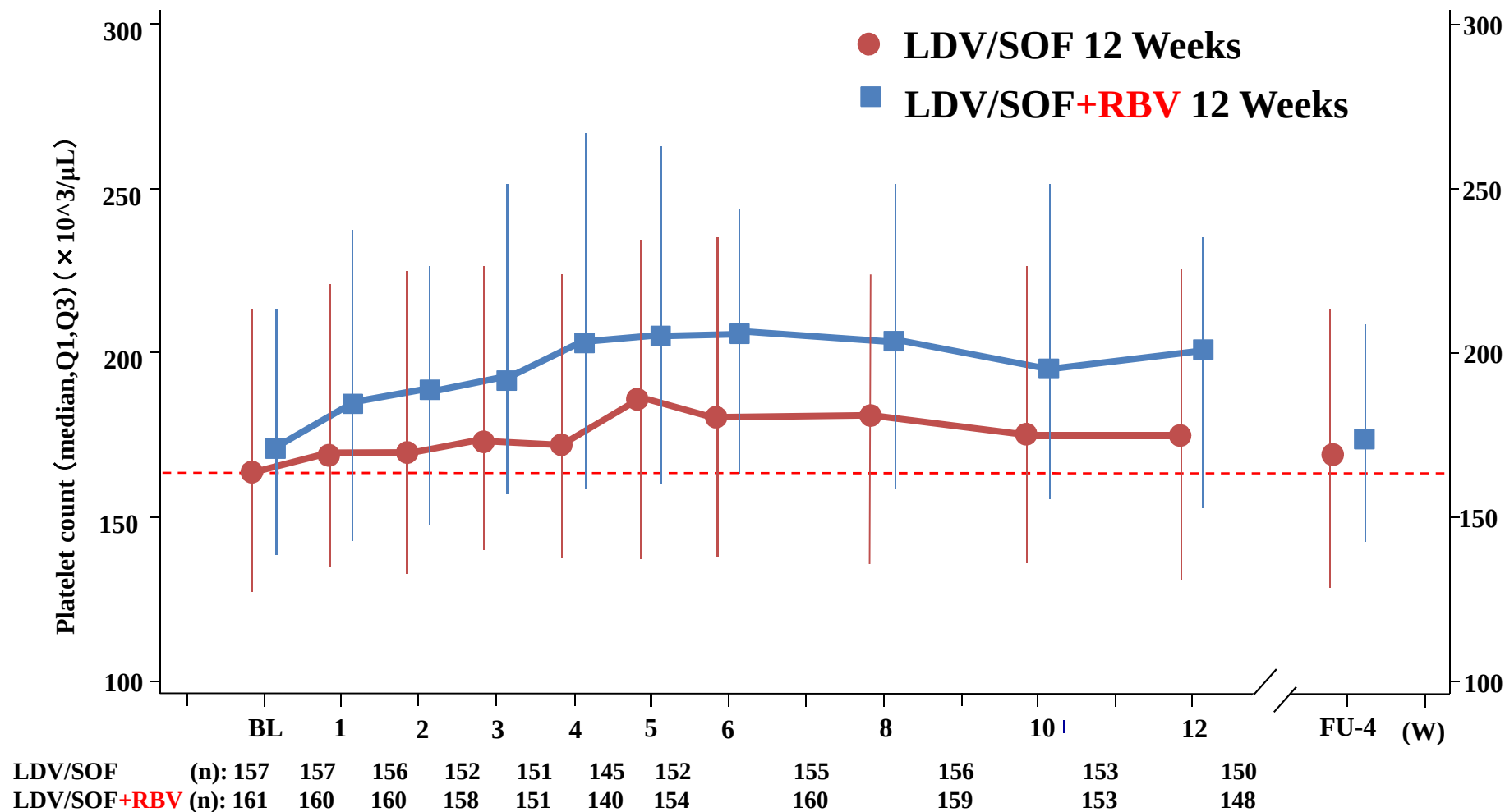
HCV RNA量の平均変化量とALT値の推移 ハーボニー(LDV/SOF)投与群



Japan LDV/SOF Phase 3 Study: GT1

血小板数 ($\times 10^3$ /uL)の推移

RBV非投与下においても血小板数上昇を認めた

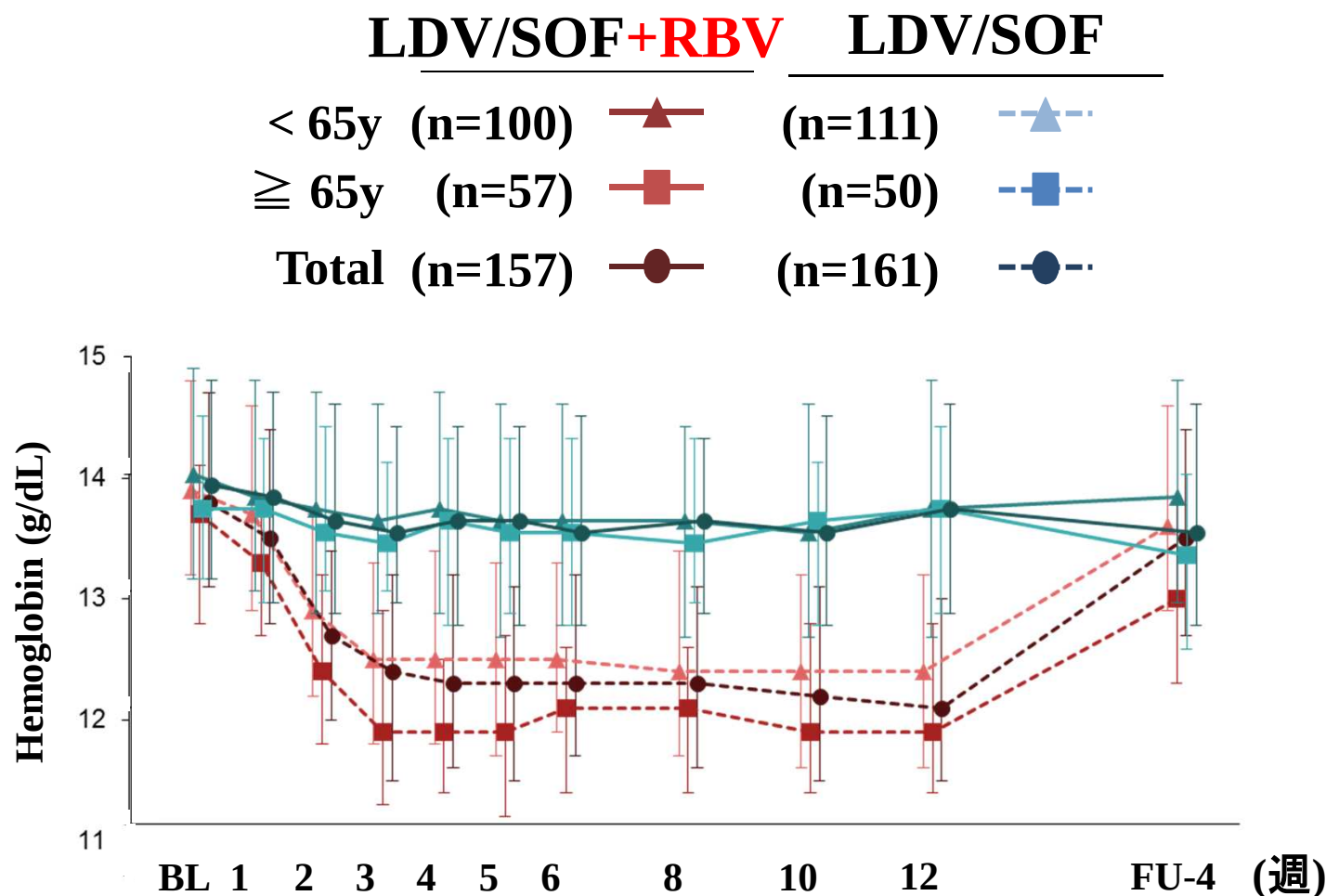


National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MM

ヘモグロビンの推移 年齢(65歳未満/以上)で層別



承認時評価資料(ジェノタイプ1のC型慢性肝炎患者を対象とした国内第3相臨床試験:GS-US-337-0113)



National Center for Global Health and Medicine

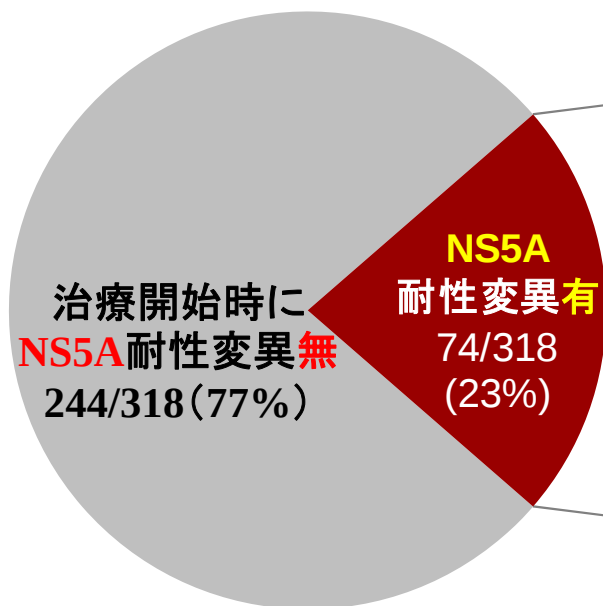
Research Center for Hepatitis and Immunology

MM

治療開始時のNS5A, NS5B耐性変異とSVR率

ハーボニー (LDV/SOF) n=41, LDV/SOF+RBV投与群 n=33

NS5B S282T:
開始時と再燃例で検出せず



耐性変異
一個のみ
69/74
(93.2%)

耐性変異
複数
5/74
(6.8%)

ベースライン NS5A RAV	GT	n	SVR24率, % (n/n)
L31M	1b	8	100 (8/8)
L31I	1b	1	100 (1/1)
L31F	1b	1	100 (1/1)
L31V	1b	1	100 (1/1)
Y93H	1b	57	98 (56/57)*
Q30R	1a	1	100 (1/1)
L31I, Y93N, Y93C	1a	1	100 (1/1)
L31I, Y93H	1b	1	100 (1/1)
Y93S, Y93N, Y93H	1b	1	100 (1/1)
Y93F, Y93H	1b	2	100 (2/2)
合計		74	99 (73/74)*

***1例が再燃: LDV/SOF+RBV群、未治療、IL28B Minor homo**
治療開始時、投与終了4週後両方共Y93Hが99%↑

安全性の検討

	被験者数, n (%)	LDV/SOF n=157	LDV/SOF + RBV n=161
安全性	有害事象	104 (66)	123 (76)
	Grade 3/4 有害事象	3 (2) [#]	2 (1)
	重篤な有害事象 (SAE)	2 (1) [*]	2 (1) [†]
	治験薬と関連のあるSAE	0	2 (1)
	有害事象による投与中止	0	3 (2) [¥]
	有害事象による用量調節又は休薬	1 (1)	20 (12)
	死亡	0	1 (<1)
臨床検査値異常	Grade 3 臨床検査値異常 [‡]	12 (8)	13 (8)
	ヘモグロビン <10 g/dL	4 (3)	10 (6)
	ヘモグロビン <8.5 g/dL	1 (<1) [§]	0

[‡]: Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった

[#]: Grade 3 リパーゼ増加(副作用)

^{*}: SAE (LDV/SOF群): 肝細胞癌、食道静脈瘤出血

[§]: 食道静脈瘤出血

[†]: SAE (LDV/SOF+RBV群): 急性心筋梗塞(投与終了後9日後)、心停止

[¥]: 2例はLDV/SOF+RBV 投与を中止、1例は RBV を中止したが、LDV/SOF は継続



発現率 5% 以上の有害事象

被験者数, n (%)	LDV/SOF n=157	LDV/SOF + RBV n=161
全有害事象	105 (66.9)	123 (76.4)
発現率 5% 以上の有害事象\$		
鼻咽頭炎*	45 (28.7)	38 (23.6)
貧血	3 (1.9)	23 (14.3)#
頭痛	11 (7.0)	14(8.7)
そう痒症	6 (3.8)	13(8.1)
発疹	4 (2.5)	11 (6.8)
倦怠感	9 (5.7)	9 (5.6)
口内炎	6 (3.8)	10 (6.2)
悪心	5 (3.2)	9 (5.6)

\$: 発現率5%以上の有害事象の殆どは軽度または中等度 Grade 1 or 2

*: 治験が冬季に試験が実施されたためと考えられる

#: +RBV群で貧血がより高率に認められた



結 語

- ハーボニー配合錠(LDV/SOF)12週間投与のSVR12率は100%,
(LDV/SOF+RBV 12週間投与のSVR12率は98%)
 - 開始時に NS5A RAV を有する被験者でのSVR率は99%
 - 前治療 Peg-IFN α +RBV+PI で無効の被験者での SVR率は100%
 - SVR12 と SVR24 は100%一致
- LDV/SOF は良好な忍容性を示した
 - LDV/SOF群の100% (157/157) が治療を完遂
- LDV/SOFの12週間投与は、日本人のGT1・C型肝炎患者(C型
代償性肝硬変含む)に対し、高い有効性と良好な忍容性を有する
IFN・RBVフリーの治療法に十分になり得る