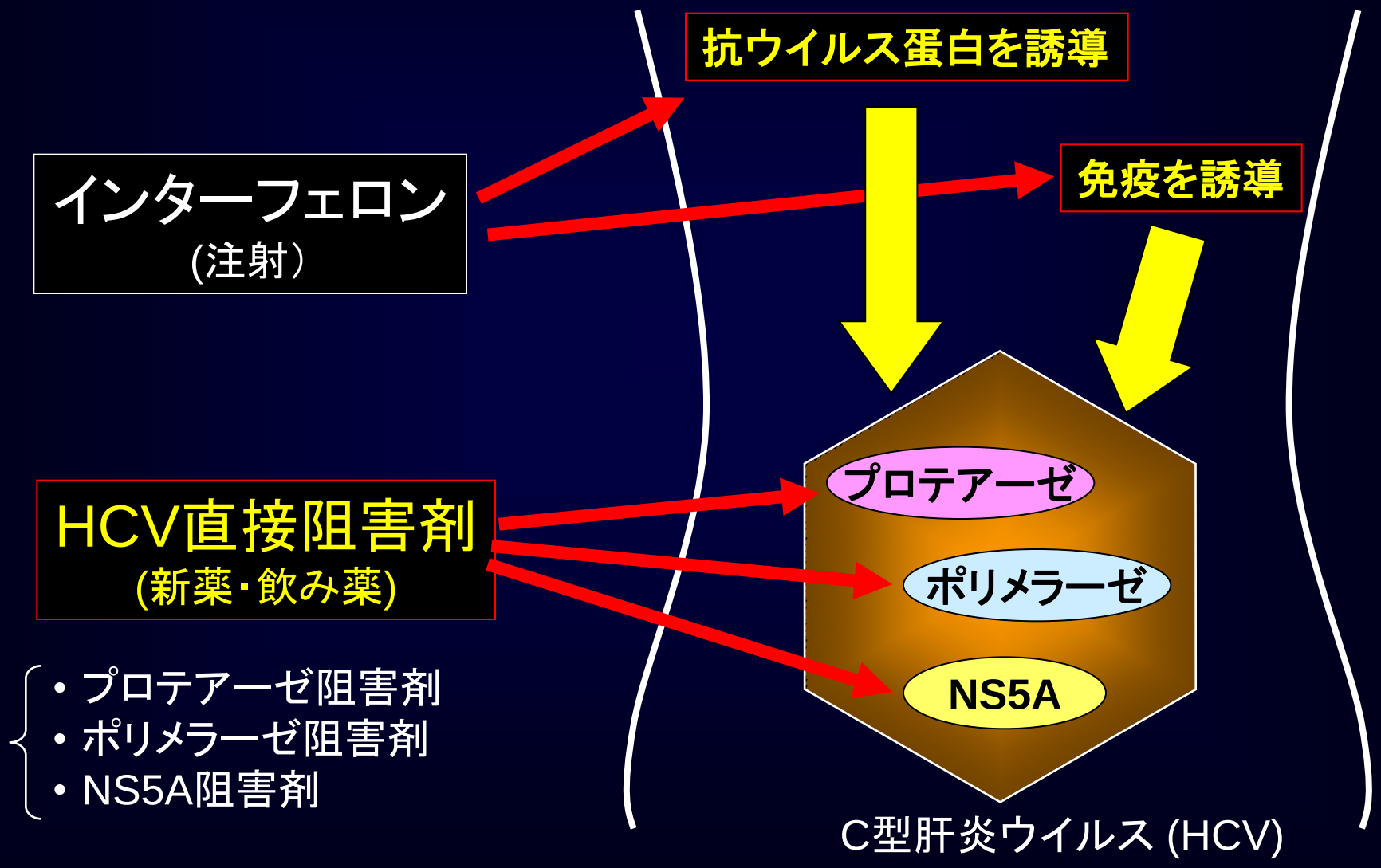
平成25年11月18日

厚生労働省　第11回肝炎治療戦略会議

C型慢性肝炎に対するシメプレビル＋ペグインターフェロン+リバビリン3剤併用療法の有効性と安全性

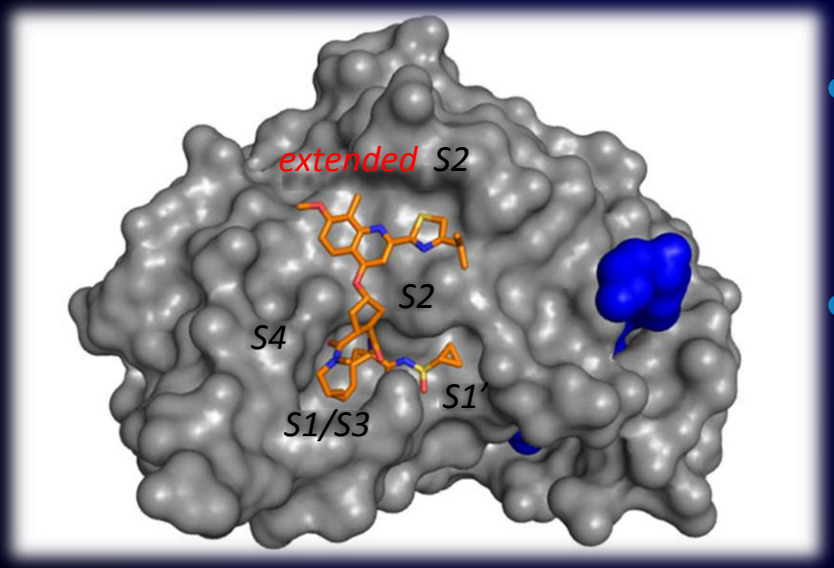
泉　並木
武蔵野赤十字病院消化器科

HCV直接阻害剤の作用機序



- プロテアーゼ阻害剤
- ポリメラーゼ阻害剤
- NS5A阻害剤

シメプレビル（SMV; TMC435）



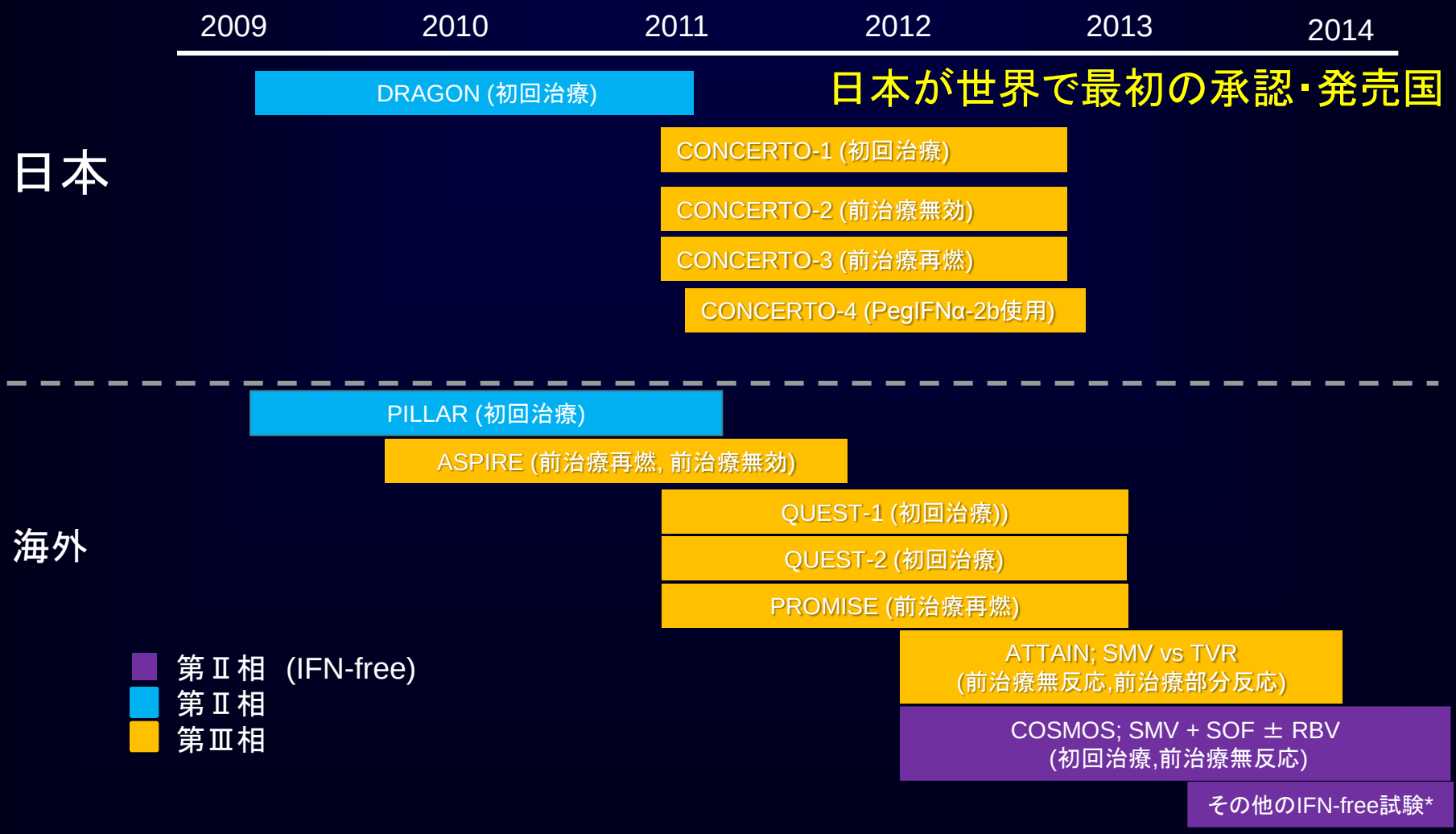
- 第2世代の
  経口HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤
- ゲノタイプ1型のC型肝炎患者を対象にした国内第II相試験において，
  1日1回1錠（50mg 又は100mg）で
  強い抗ウイルス活性が認められた[1]
- 良好な安全性プロフィール[1-5]

In vitro profile

- EC_{50} = 9.4nM
  （ HCVゲノタイプ1bレプリコン細胞）
- Ki = 1.4nM
  （ HCVゲノタイプ1b酵素）

[1]Hayashi *et al* Poster P-41 presented at JDDW 2011
[2] Reesink HW *et al* Gastroenterology 2010;138:913-921
[3]Moreno C *et al* J Hepatology 2012;56:1247-53
[4]Fried MW *et al* Oral presentation at AASLD 2011
[5]Zeuzem S *et al* Poster LB-2998 presented at EASL 2011

シメプレビル: 主な臨床試験



*5 試験: SMV + TMC647055 + IDX719 ± RBV; SMV + TMC647055 ± RBV; SMV + IDX719 + RBV;SMV + daclatasvir±RBV ; SMV + VX-135 ± RBV

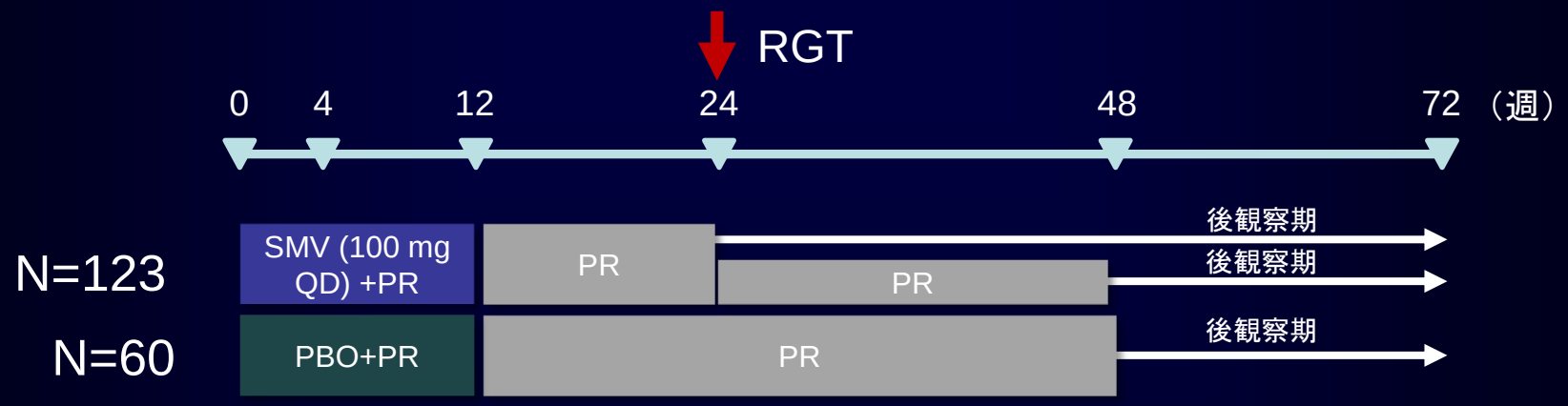
RBV: リバビリン;SMV: シメプレビル; SOF: sofosbuvir; TVR: テラプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

《CONCERTO-1》
ゲノタイプ1型C型肝炎に対する シメプレビル（TMC435）併用療法の 有効性の検討

Hayashi N et al. 49th JSH annual meeting2013

CONCERTO-1：試験デザイン



- 割付け比：2:1 (SMV:PBO)；年齢（65歳未満，65歳以上），*IL28B* 遺伝子多型で層別割付け
- RGT：4週時のHCV RNA が1.2 Log IU/mL未満又は陰性化,及び12週時のHCV RNAが陰性化の場合，治療期間は24週間とする。それ以外は48週とする
- ウイルス学的中止基準：1) 4週時のHCV RNA > 3.0 Log IU/mL→ SMV/PBOのみ中止

  2) 36週時のHCV RNA ≥ 1.2 Log IU/mL→ PR投与の中止

有効性の主要評価項目

SVR12（投与終了時及び投与終了後12週のHCV RNA陰性化）

PBO：プラセボ；PR：ペグインターフェロンα-2a＋リバビリン；QD：1日1回；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

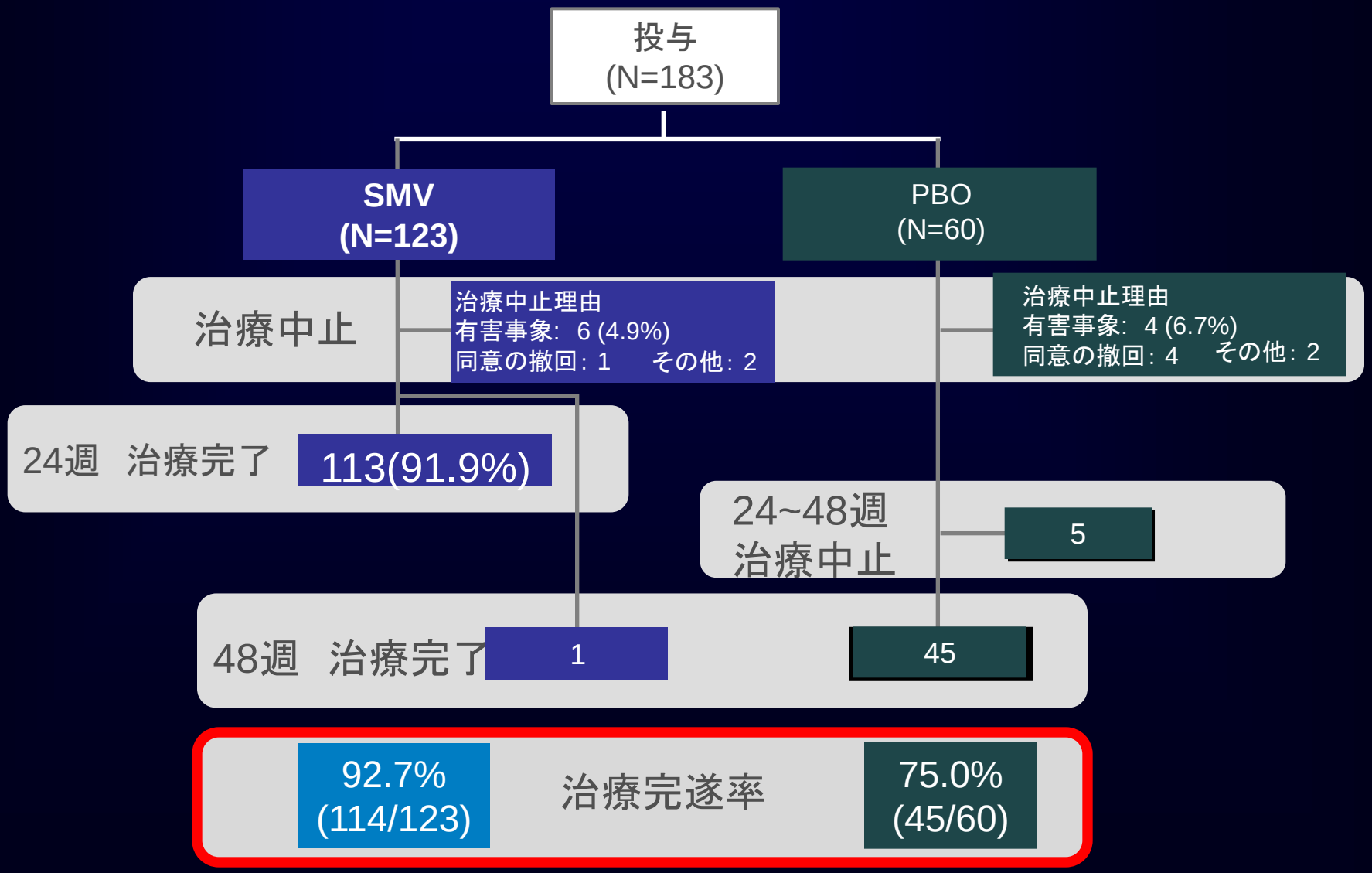
CONCERTO-1：患者背景及び疾患特性

	SMV N=123	PBO N=60
男性，%	31.7	40.0
年齢，中央値（範囲）	56.0 (23-69)	54.5 (30-69)
≥ 65歳，%	17.9	16.7
BMI kg/m^2，中央値（範囲）	22.0 (16.9-32.9)	22.5 (17.3-33.2)
IL28B 遺伝子多型（rs8099917），% TT TG GG	 66.7 31.7 1.6	 70.0 28.3 1.7
HCVゲノタイプ，% 1a 1b	 1.6 98.4	 1.7 98.3
ベースライン HCV RNA Log IU/mL，中央値（範囲）	6.3 (4.5-7.2)	6.4 (3.3-7.4)

PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

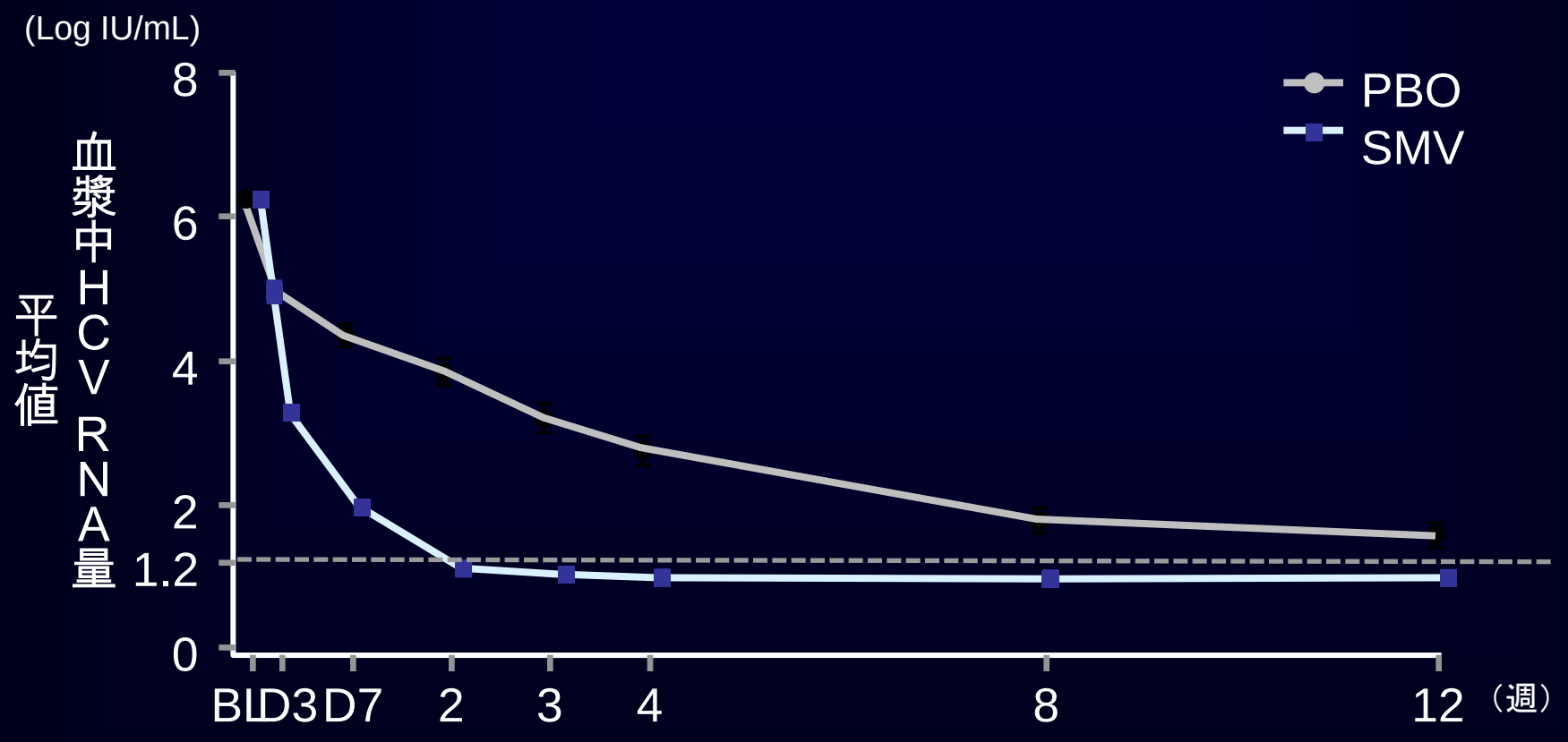
CONCERTO-1：投与状況



PBO: プラセボ; SMV: シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

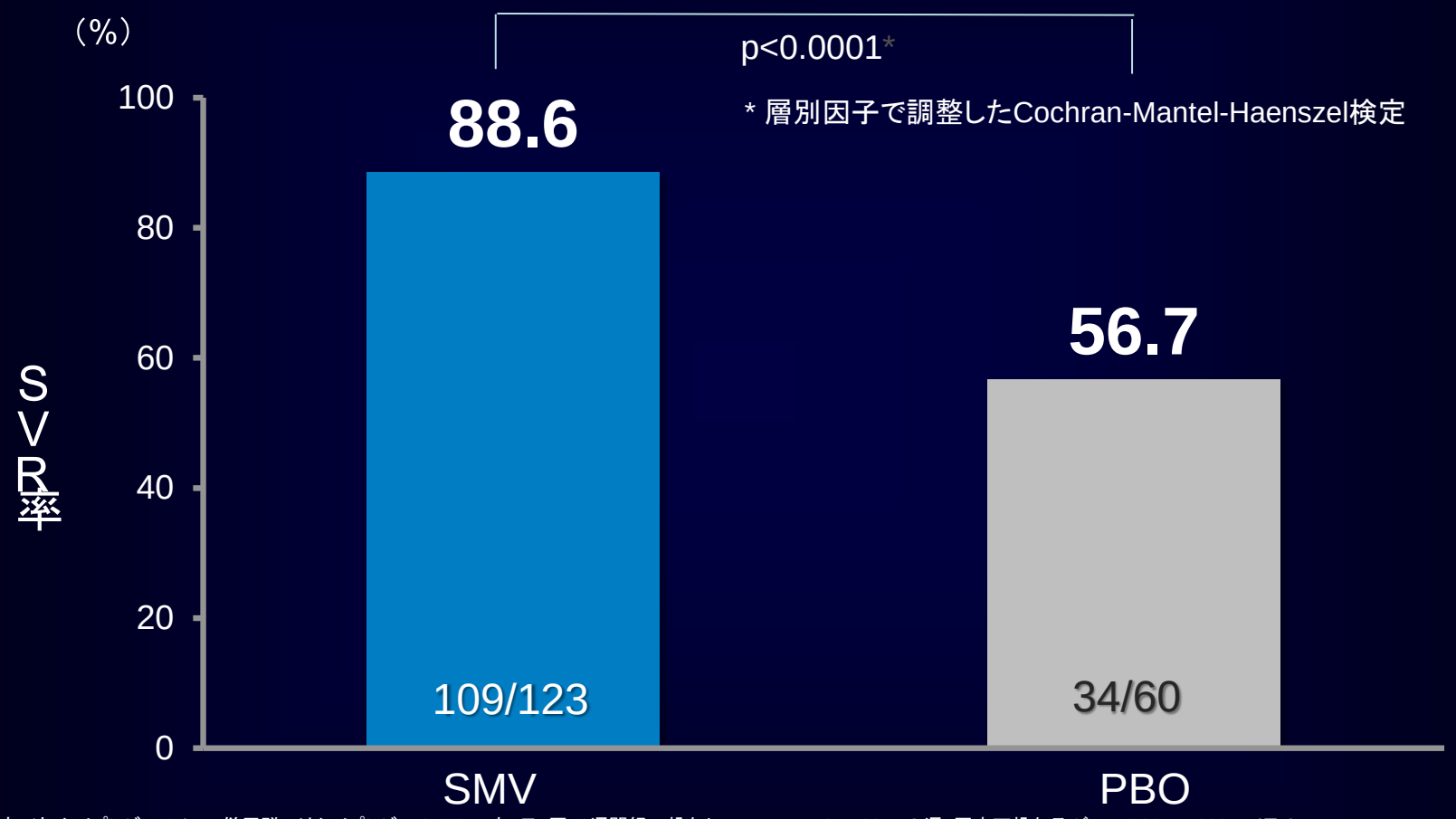
CONCERTO-1：血漿中HCV RNA量の推移



PBO：プラセボ；SMW：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1 ： SVR24

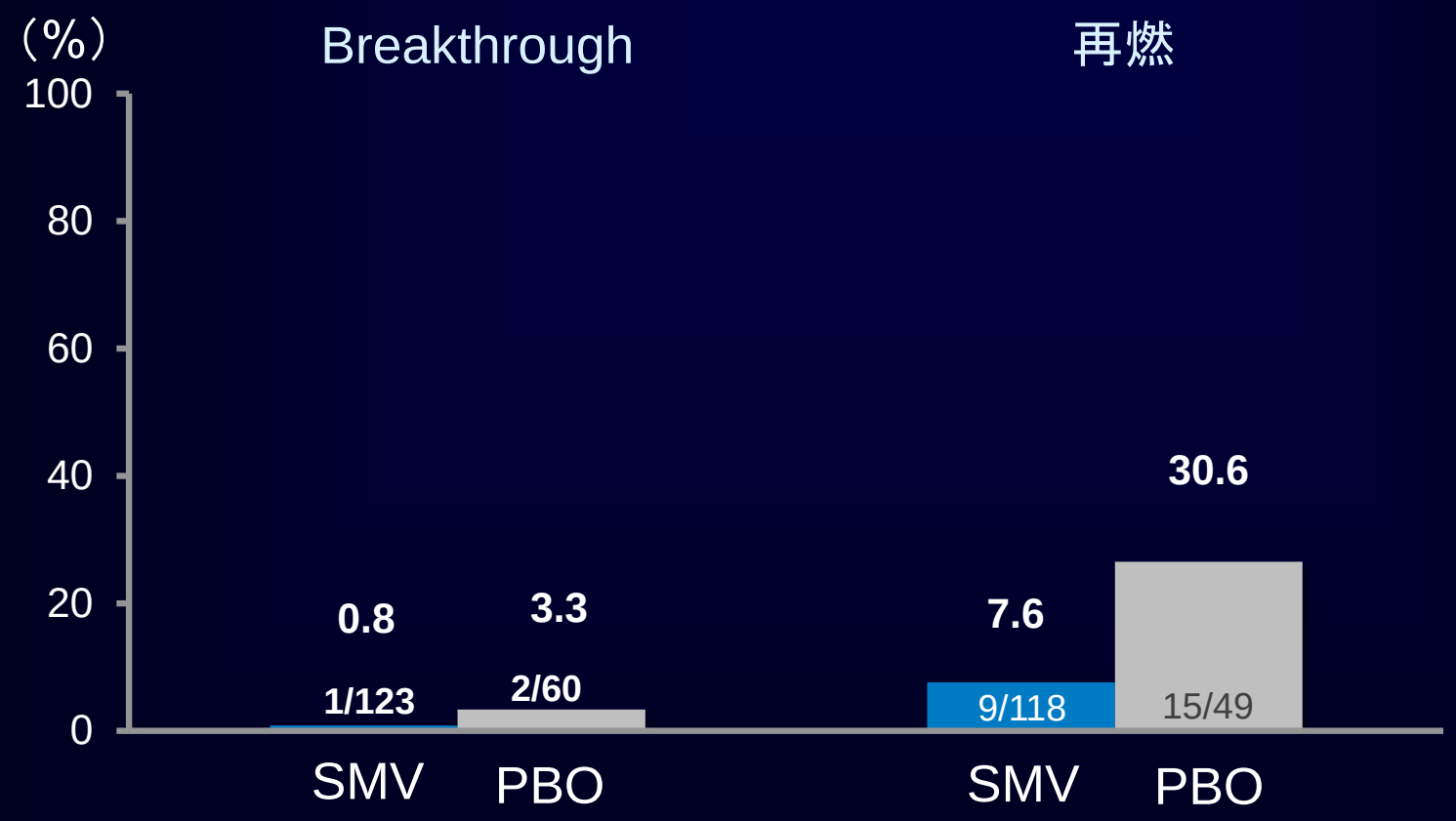


方　法：シメプレビル®＋PR併用群ではシメプレビル®100mgを1日1回12週間経口投与し、Peg-IFNα-2a 180μgの週1回皮下投与及びRBV600～1,000mg/日の1日2回（朝食後・夕食後）経口投与に併用した。Peg-IFNα-2a及びRBVはRGT基準（p4参照）にしたがって24又は48週間投与した。プラセボ＋PR併用群はプラセボを1日1回12週間経口投与し、Peg-IFNα-2a 180μgの週1回皮下投与及びRBV600～1,000mg/日の1日2回（朝食後・夕食後）経口投与の48週間投与に併用した。主要評価項目としてSVR12率、副次評価項目として
SVR24率、RVR率、cEVR率、eRVR率、EoTR率、Breakthrough率、再燃率、治療完遂率を用いて有効性と安全性を評価した。

PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1：Breakthrough及び再燃率



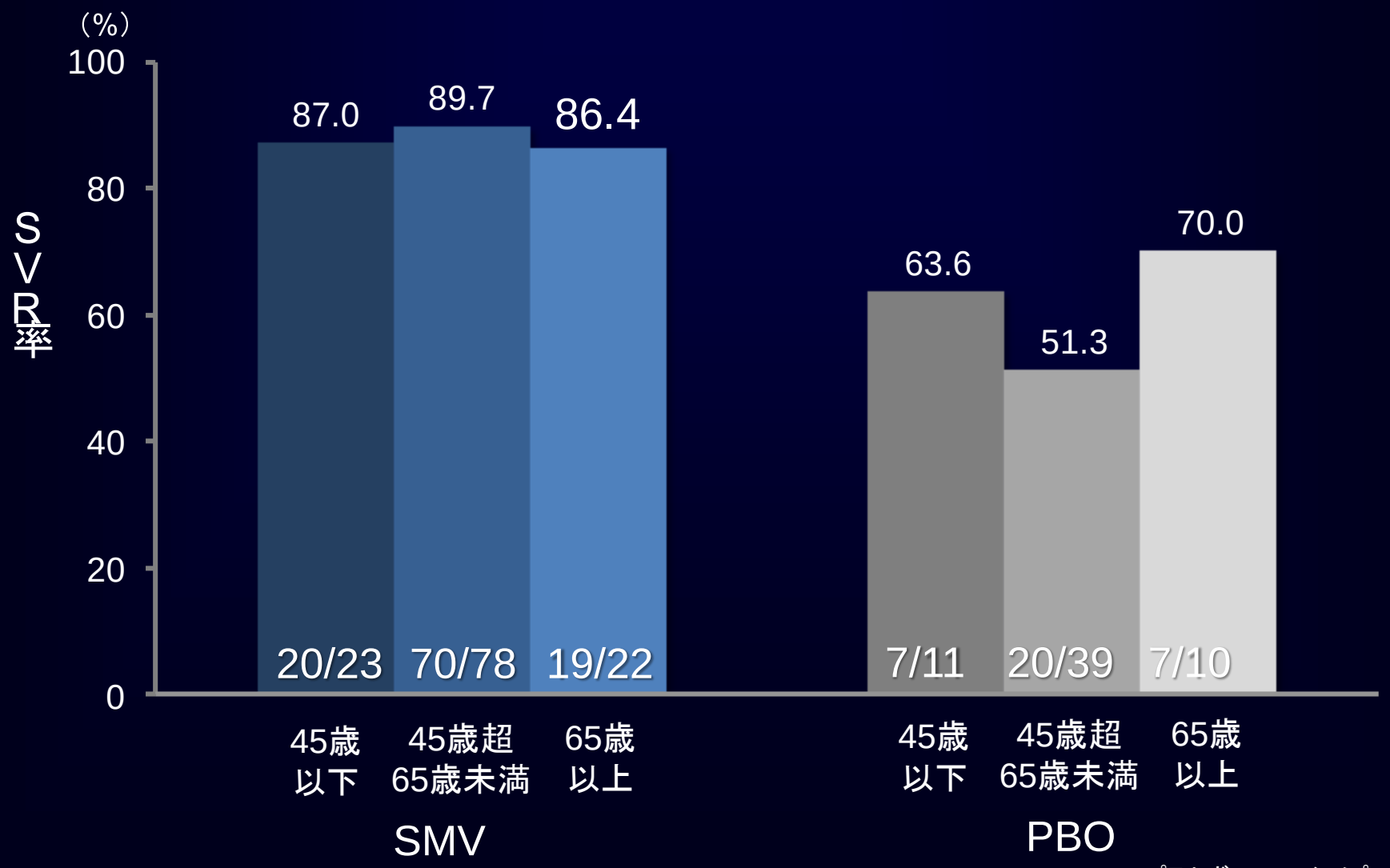
Breakthrough：投与期間中の最低値と比べて，血漿中HCV RNAの増加量が1.0 Log IU/mLを超えた場合，又は血漿中HCV RNAが1.2 Log IU/mL未満又は陰性化となった後に2.0 Log IU/mLを超えた血漿中HCV RNAが検出された場合

再燃：投与終了時に血漿中HCV RNAが陰性化したが，後観察期間に血漿中HCV RNAが検出された場合
投与終了時に血漿中HCV RNAが陰性化し，その後の血漿中HCV RNA量のデータを有する被験者を集計した

PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

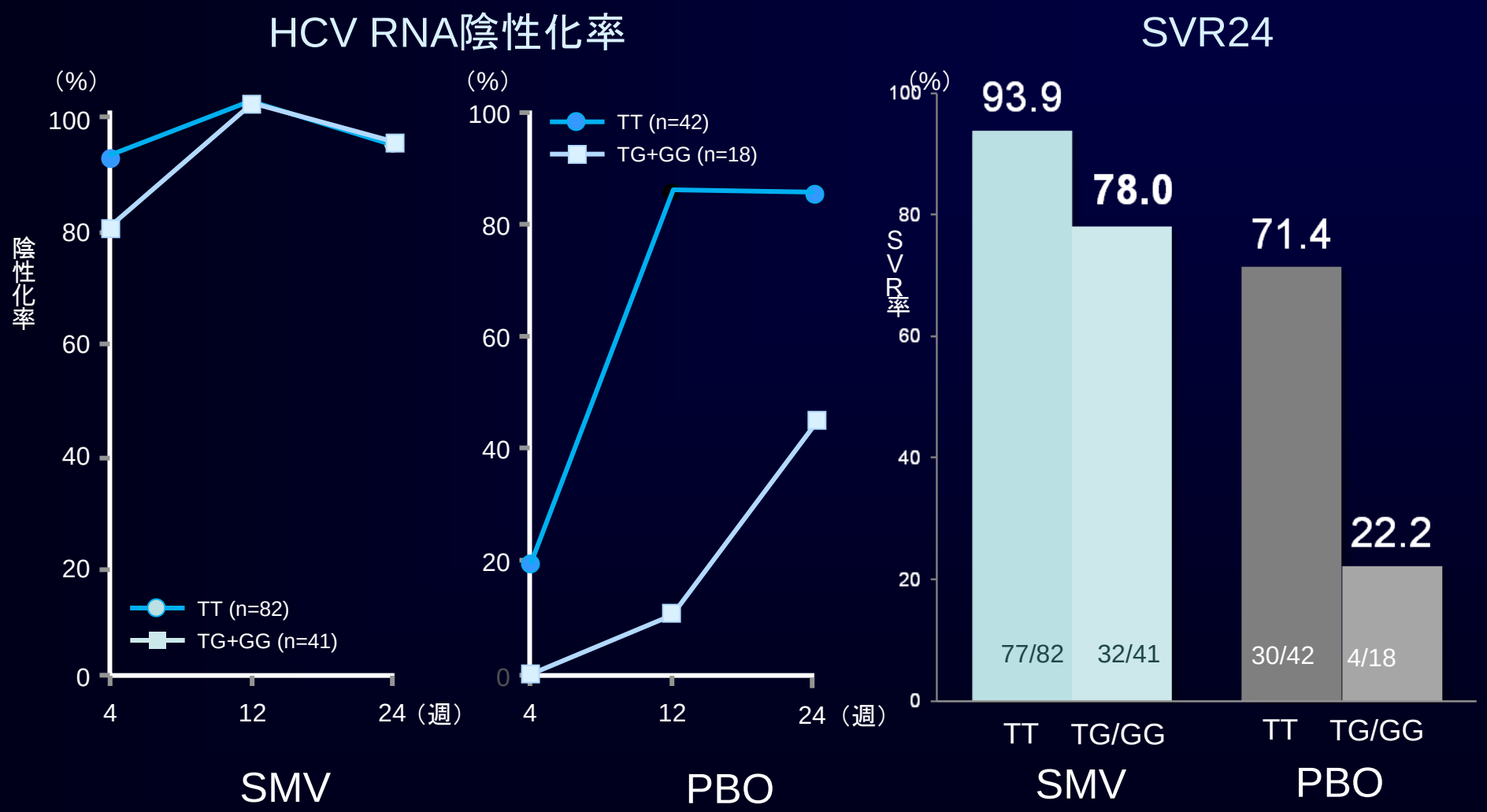
CONCERTO-1：年齢カテゴリー別のSVR24



PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1：*IL28B* 遺伝子多型* 別の HCV RNA陰性化率/SVR24

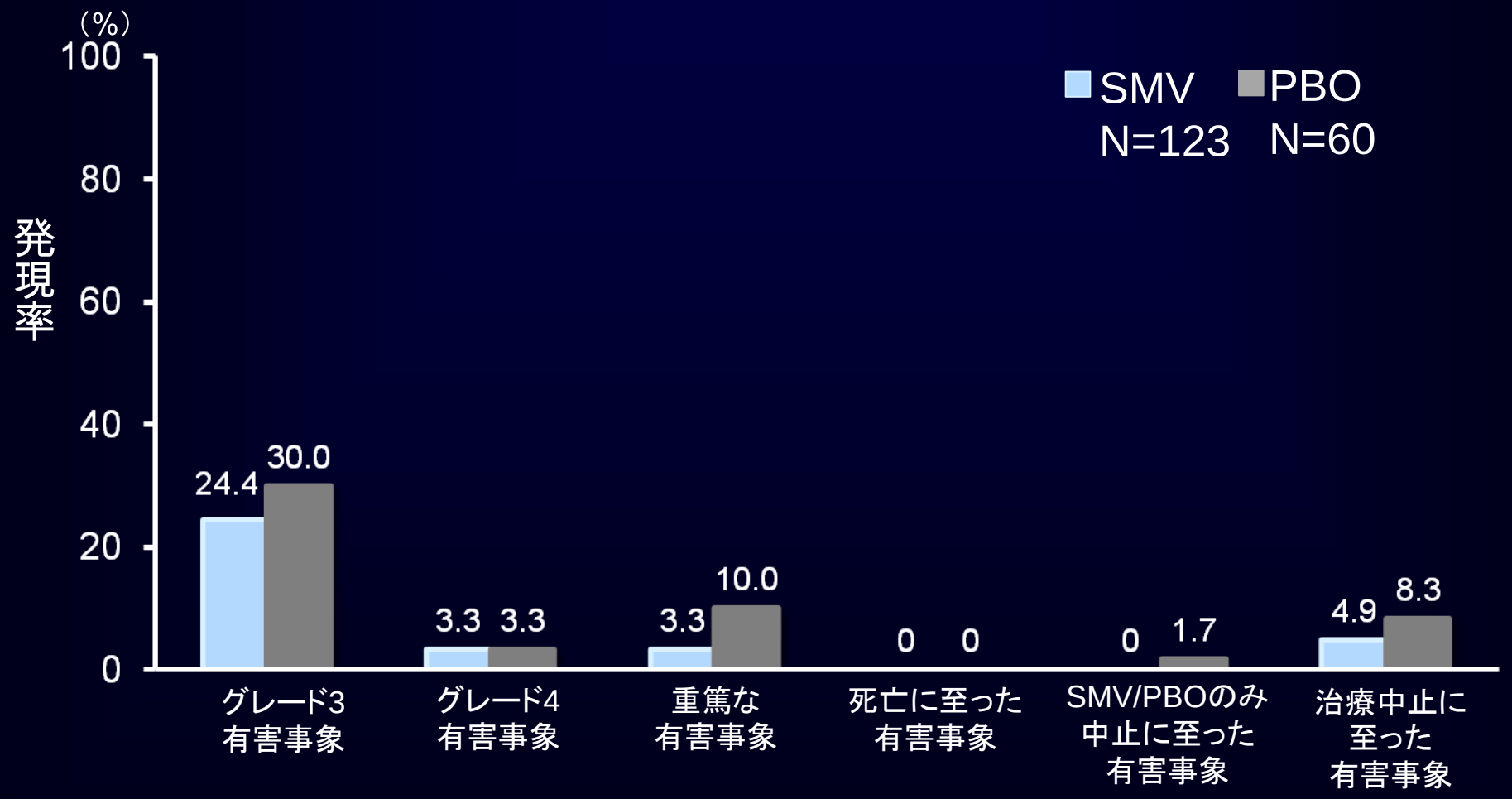


* *IL28B* 遺伝子多型（rs8099917）

PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1：有害事象(全投与期間)



PBO：プラセボ；SMV:：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1：主な有害事象*(全投与期間)

N (%)	SMV N=123	PBO N=60
白血球数減少	78 (63.4)	41 (68.3)
発熱	75 (61.0)	31 (51.7)
貧血	70 (56.9)	36 (60.0)
好中球数減少	69 (56.1)	37 (61.7)
血小板数減少	60 (48.8)	23 (38.3)
発疹	57 (46.3)	37 (61.7)
頭痛	54 (43.9)	27 (45.0)
倦怠感	52 (42.3)	28 (46.7)
脱毛	44 (35.8)	28 (46.7)

*SMV群の>30%で発現が報告された有害事象

PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

有害事象(臨床検査値異常を含む)
ー国内第Ⅲ相試験ー

副作用名	ソブリアード®+PR群		プラセボ+PR群	
	%	例数	%	例数
全体	100	123	100	60
感染症および寄生虫症	32.5	(40)	45.0	(27)
・鼻咽頭炎	17.1	(21)	28.3	(17)
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)	0	(0)	1.7	(1)
血液、リンパ管系障害	58.5	(72)	61.7	(37)
・貧血	56.9	(70)	60.0	(36)
内分泌障害	3.3	(4)	8.3	(5)
代謝および栄養系障害	30.9	(38)	38.3	(23)
・食欲減退	22.8	(28)	33.3	(20)
精神障害	26.8	(33)	45.0	(27)
・不眠症	22.0	(27)	41.7	(25)
神経系障害	58.5	(72)	60.0	(36)
・頭痛	43.9	(54)	45.0	(27)
眼障害	26.0	(32)	28.3	(17)
耳および迷路障害	12.2	(15)	5.0	(3)
心臓障害	2.4	(3)	1.7	(1)
血管障害	1.6	(2)	0	(0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25.2	(31)	26.7	(16)
胃腸障害	65.0	(80)	70.0	(42)
肝胆道系障害	8.1	(10)	6.7	(4)

ソブリアード+PR群:ソブリアード12週、ペグインターフェロンα/リバビリン24週または48週
プラセボ+PR群:プラセボ12週、ペグインターフェロンα/リバビリン48週

*承認時までの集計　MedDRAJV15.0　*PT(基本語)は30%以上
国内第Ⅲ相臨床試験:TMC435HPC3003(評価資料)

有害事象(臨床検査値異常を含む)
ー国内第Ⅲ相試験ー

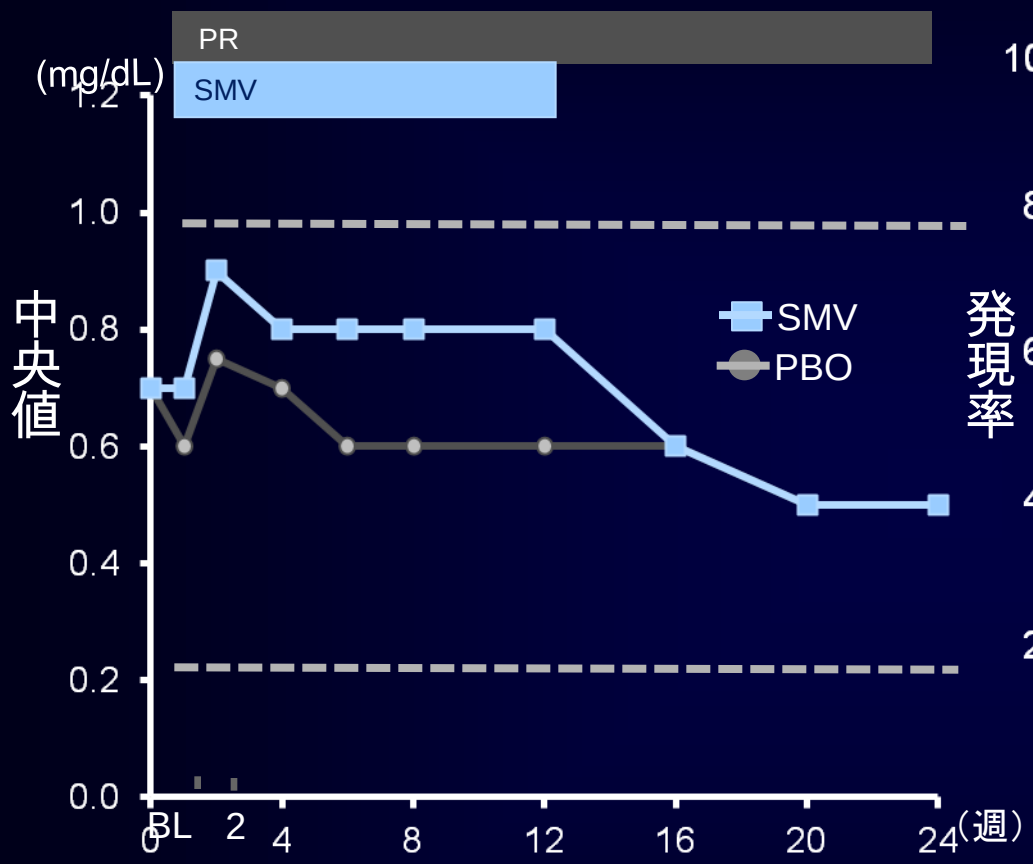
副作用名	ソブリアード®+PR群		プラセボ+PR群	
	%	例数	%	例数
全体	100	123	100	60
皮膚および皮下組織障害	87.8	(108)	88.3	53
・発疹	46.3	(57)	61.7	(37)
・脱毛症	35.8	(44)	46.7	(28)
・掻痒症	28.5	(35)	30.0	(18)
筋骨格系および結合組織障害	34.1	(42)	53.3	(32)
腎および尿路障害	4.9	(6)	5.0	(3)
生殖系および乳房障害	4.9	(6)	3.3	(2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0.8	(1)	0	(0)
一般・全身障害および投与部位の状態	86.2	(106)	90.0	(54)
・発熱	61.0	(75)	51.7	(31)
・倦怠感	42.3	(52)	46.7	(28)
臨床検査	89.4	(110)	88.3	(53)
・白血球数減少	63.4	(78)	68.3	(41)
・好中球数減少	56.1	(69)	61.7	(37)
・血小板数減少	48.8	(60)	38.3	(23)
傷害、中毒および処置合併症	8.1	(10)	10.0	(6)

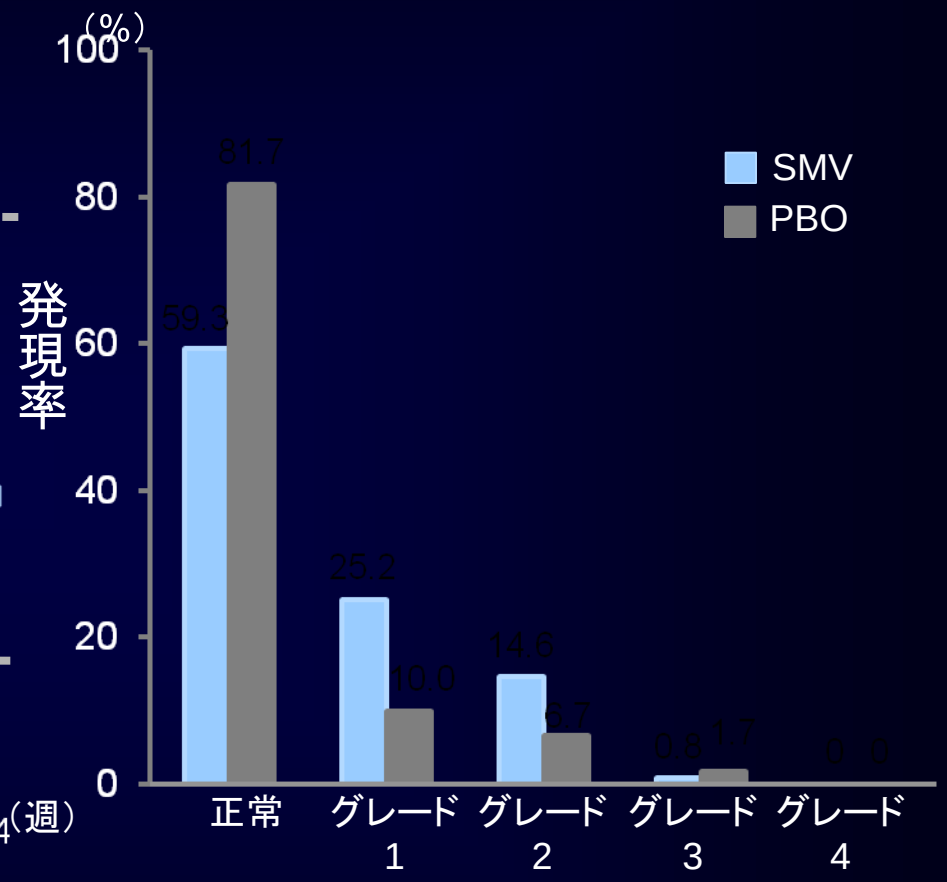
承認時までの集計　MedDRAJV15.0　*PT(基本語)は30%以上

ソブリアード+PR群：ソブリアード12週、ペグインターフェロンα/リバビリン24週または48週
プラセボ+PR群：プラセボ12週、ペグインターフェロンα/リバビリン48週

国内第Ⅲ相臨床試験：TMC435HPC3003（評価資料）

CONCERTO-1：総ビリルビン値



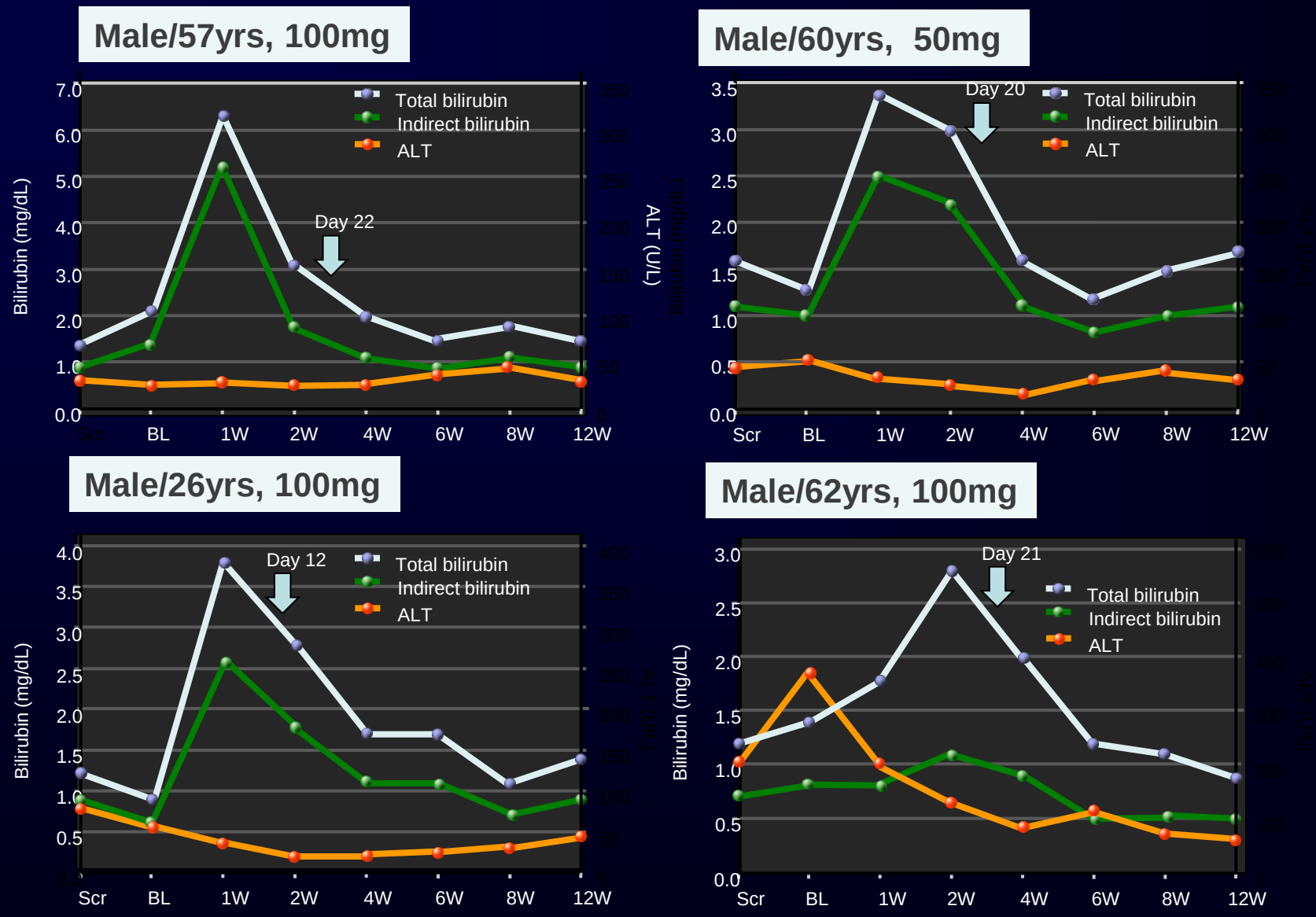


- SMV群において，その他の肝機能検査値（ALT及びAST）の上昇は伴わない
  軽度かつ一過性のビリルビン上昇が観察された

BL：ベースライン；PBO：プラセボ；PR：ペグインターフェロンα-2a＋リバビリン；SMV：シメプレビル

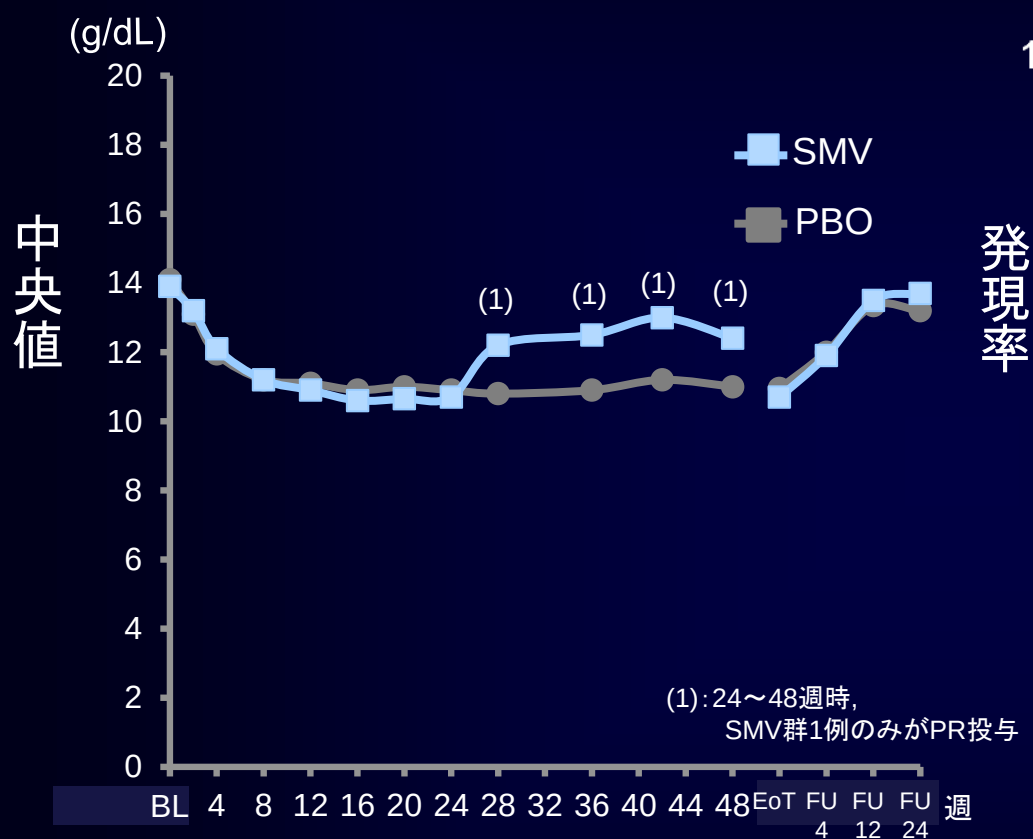
林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

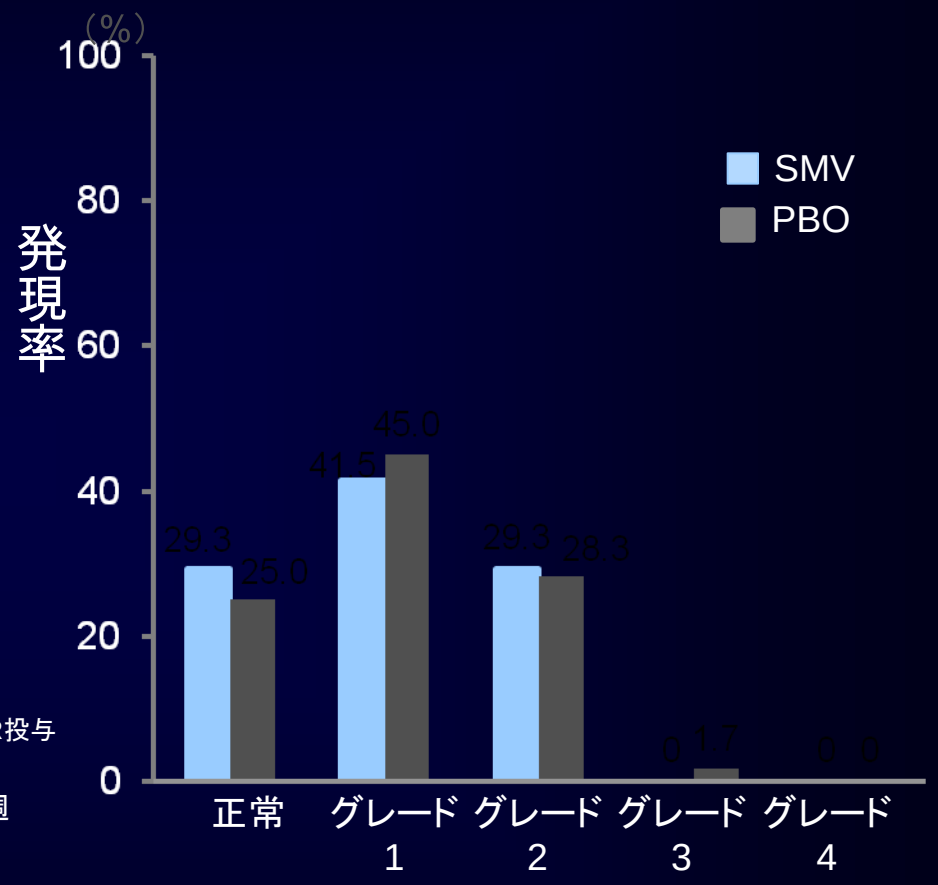
シメプレビル国内第2相試験（DRAGON）において総ビリルビン上昇によりシメプレビルを中止した4例



Hiramatsu N et al. JDDW2013

CONCERTO-1：ヘモグロビン値



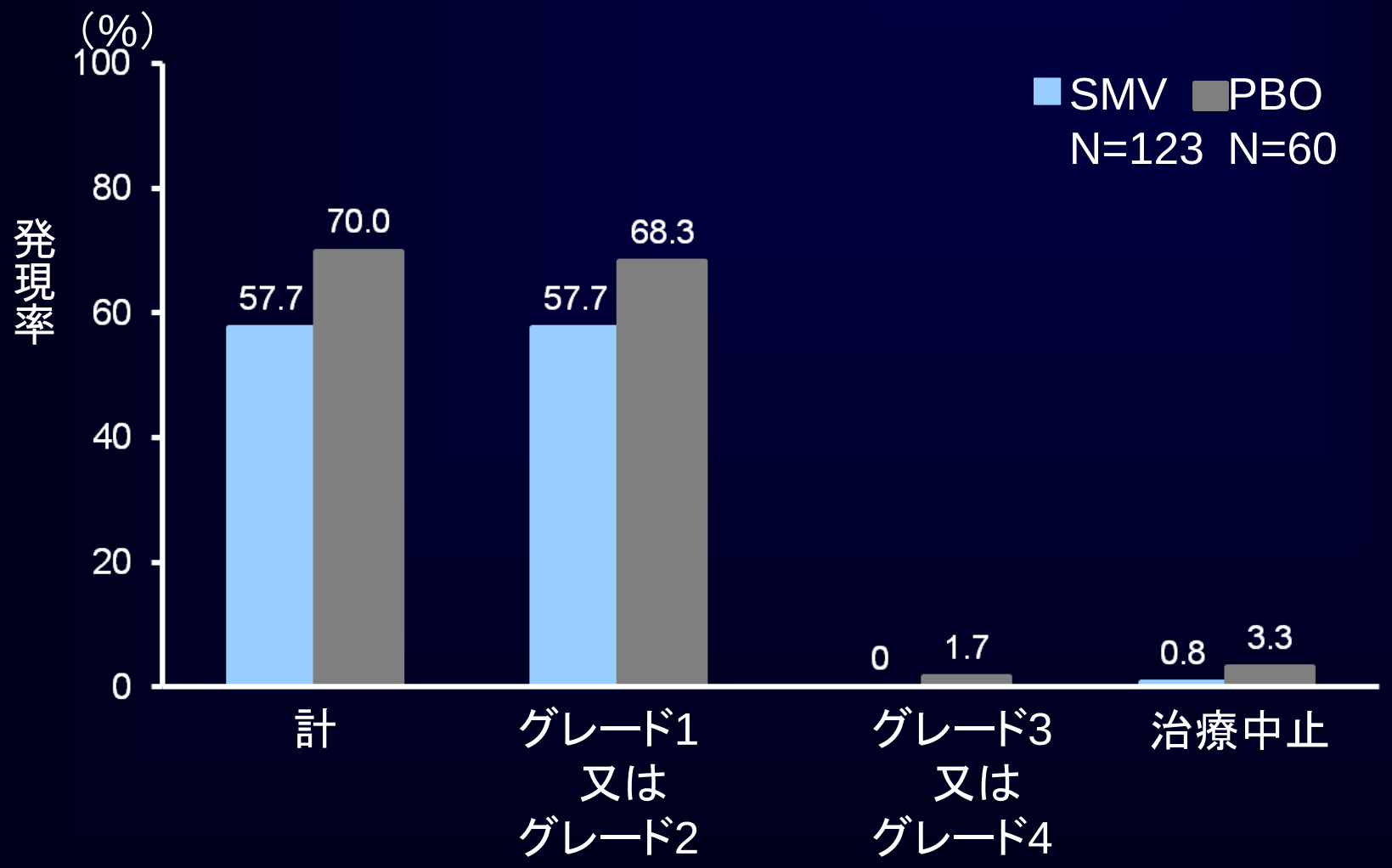


- 投与開始から24週時までのヘモグロビン推移に両群間で違いは認められなかった

BL：ベースライン；EoT：投与終了時；FU：後観察期；PBO：プラセボ；PR：ペグインターフェロンα-2a＋リバビリン；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-1：発疹関連事象*



＊発疹、紅斑、光線過敏性反応、紅斑性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、表皮融解，多形紅斑を含む

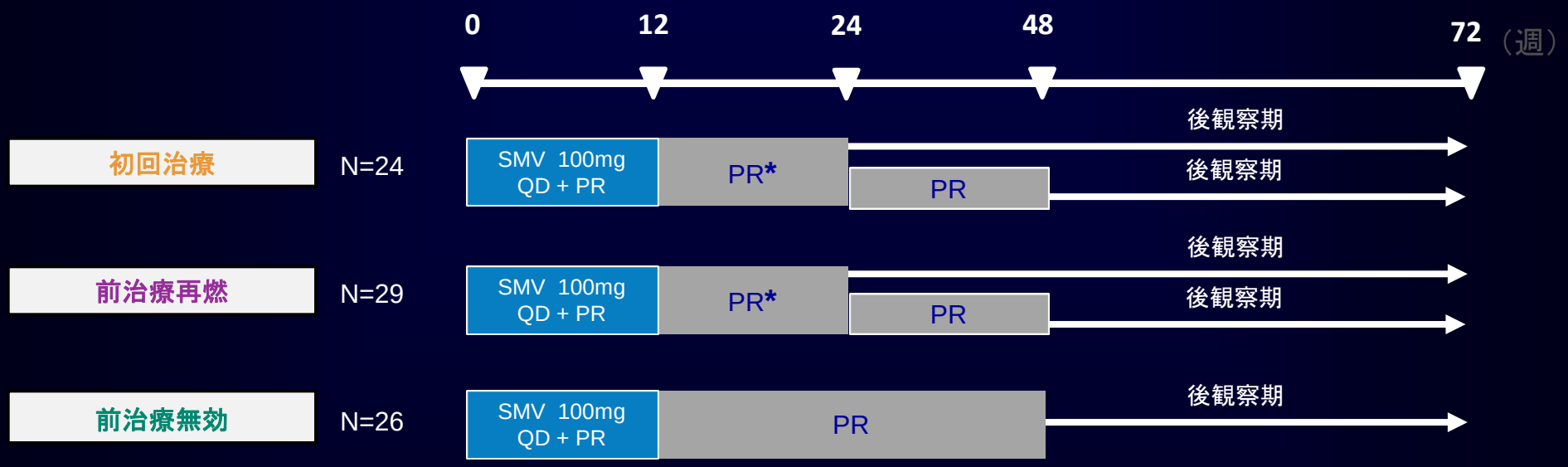
PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

林紀夫発表、第49回日本肝臓学会

《CONCERTO-4》
ゲノタイプ1型C型肝炎に対する
シメプレビル（TMC435）の
ペグインターフェロンα-2b及びリバビリン併用療法

Suzuki F et al. 49th JSH annual meeting2013

CONCERTO-4 :試験デザイン



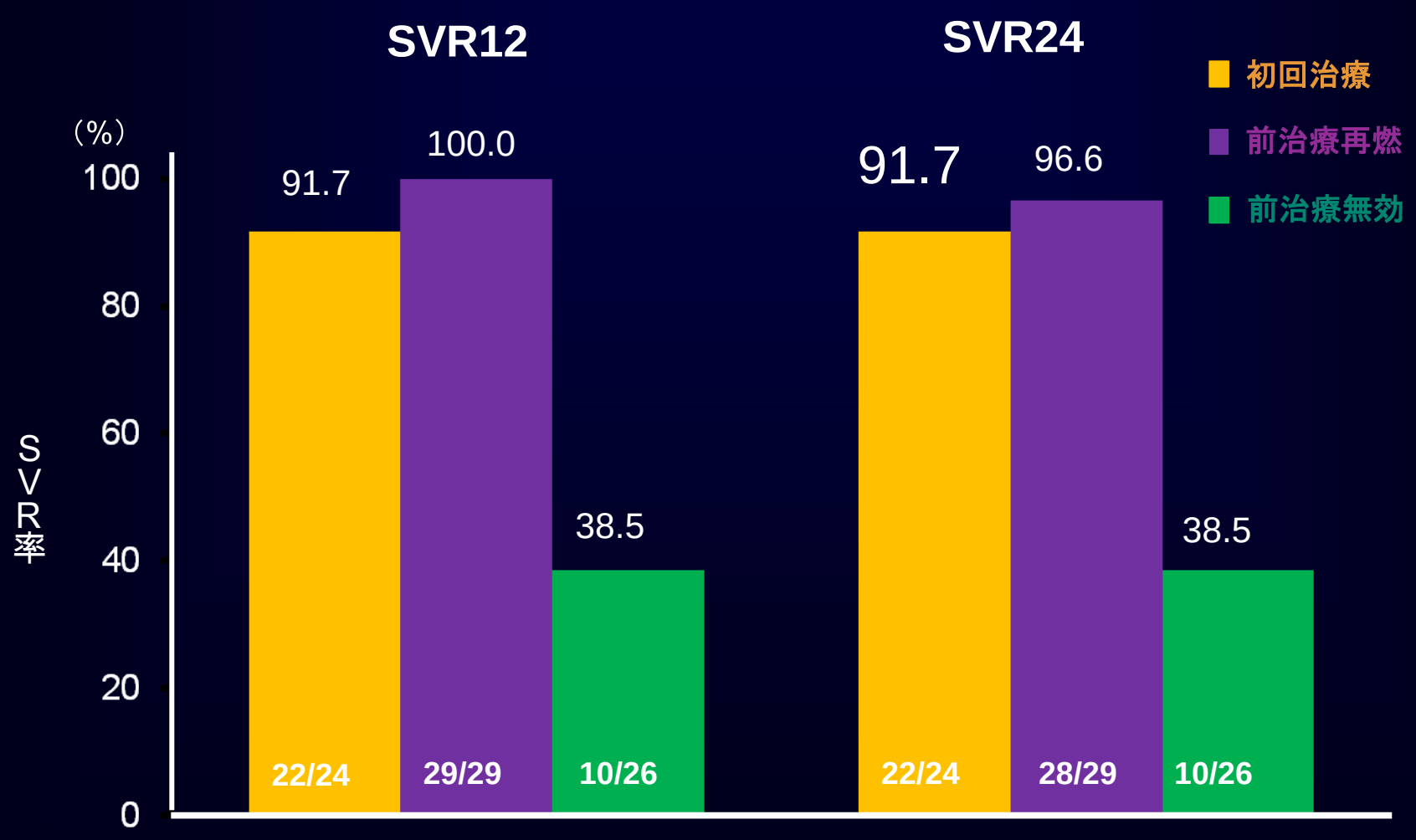
* RGT：4週時のHCV RNA が1.2 Log IU/mL未満又は陰性化,及び12週時のHCV RNAが陰性化の場合，治療期間は24週間とする。それ以外は48週とする

有効性の主要評価項目　SVR12（投与終了時及び投与終了後12週のHCV RNA陰性化）

PR ：ペグインターフェロンα -2b + リバビリン； SMV ：シメプレビル

鈴木文孝発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-4 ：SVR12 / SVR24



鈴木文孝発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-4: 有害事象(全投与期間)

件数(%)	初回治療 N=24	前治療再燃 N=29	前治療無効 N=26	合計
グレード3の有害事象	5 (20.8)	5 (17.2)	7 (26.9)	17 (21.5)
グレード4の有害事象[a]	1 (4.2)	0	0	1 (1.3)
重篤な有害事象[b]	1 (4.2)	0	1 (3.8)	2 (2.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
治療中止に至った有害事象[c]	1 (4.2)	1 (3.4)	1 (3.8)	3 (3.8)
シメプレビルのみ中止	0	0	0	0

[a] 好中球数減少
[b] 高ビリルビン血症(初回治療)及び末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明(前治療無効)
[c] アレルギー性皮膚炎(初回治療), 貧血(前治療再燃)及びうつ病(前治療無効)

鈴木文孝発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-4：主な有害事象*(全投与期間)

件数（%）	初回治療 N=24	前治療再燃 N=29	前治療無効 N=26	合計
発熱	18 (75.0)	27 (93.1)	22 (84.6)	67 (84.8)
白血球数減少	17 (70.8)	16 (55.2)	13 (50.0)	46 (58.2)
貧血	11 (45.8)	21 (72.4)	8 (30.8)	40 (50.6)
倦怠感	12 (50.0)	12 (41.4)	14 (53.8)	38 (48.1)
頭痛	11 (45.8)	12 (41.4)	13 (50.0)	36 (45.6)
食欲減退	12 (50.0)	12 (41.4)	7 (26.9)	31 (39.2)
注射部位反応	11 (45.8)	8 (27.6)	12 (46.2)	31 (39.2)
発疹	12 (50.0)	8 (27.6)	10 (38.5)	30 (38.0)
脱毛	14 (58.3)	9 (31.0)	5 (19.2)	28 (35.4)
関節痛	11 (45.8)	10 (34.5)	6 (23.1)	27 (34.2)
好中球数減少	11 (45.8)	8 (27.6)	7 (26.9)	26 (32.9)
血小板数減少	11 (45.8)	6 (20.7)	8 (30.8)	25(31.6)

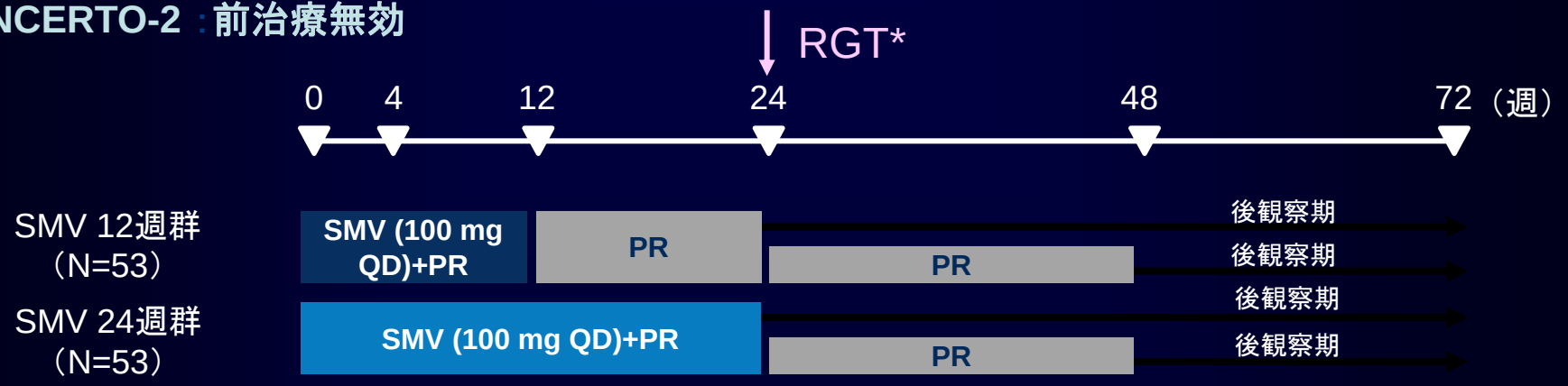
*>30%で発現が報告された有害事象
鈴木文孝発表、第49回日本肝臓学会

《CONCERTO-2/3》
ゲノタイプ1型C型肝炎に対する
シメプレビル（TMC435）の再治療の
有効性の検討

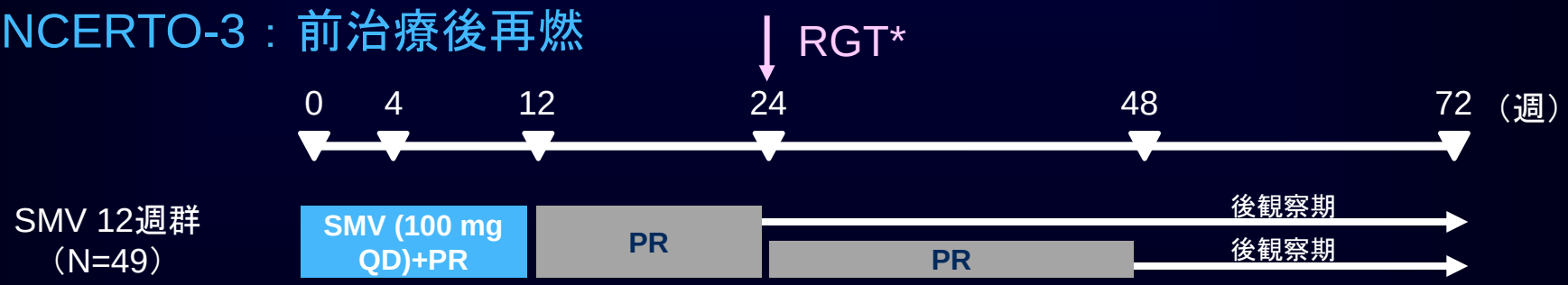
Izumi N et al. 49th JSH annual meeting2013

CONCERTO-2/3：試験デザイン

CONCERTO-2：前治療無効



CONCERTO-3：前治療後再燃



RGT：4週時のHCV RNA が1.2 Log IU/mL未満又は陰性化，及び12週時のHCV RNAが陰性化の場合，治療期間は24週間とする。それ以外は48週とする

有効性の主要評価項目:SVR12（投与終了時及び投与終了後12週のHCV RNA陰性化）

PR：ペグインターフェロンα-2a＋リバビリン；QD：1日1回；SMV：シメプレビル

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-2/3：主な選択基準及び除外基準

主な選択基準

- ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎
- 血漿中HCV RNA量が 5.0 Log IU/mL以上
- 年齢：20～70歳

主な除外基準

- 肝硬変または肝不全
- C型肝炎以外の肝疾患（自己免疫性肝炎、アルコール性肝疾患など）

CONCERTO-2 **前治療無効**	IFN療法を24週以上受けたが，投与期間中に一度も血漿中HCV RNAが陰性化しなかった患者 又は ベースラインと比べた12週の血漿中HCV RNAの減少量が2.0 Log IU/mL未満であったため，IFN療法を24週までに中止した患者
CONCERTO-3 **前治療再燃**	IFN療法を24週以上受け，投与終了時の血漿中HCV RNAが陰性化したが，投与終了後1年以内に血漿中HCV RNAが検出された患者

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

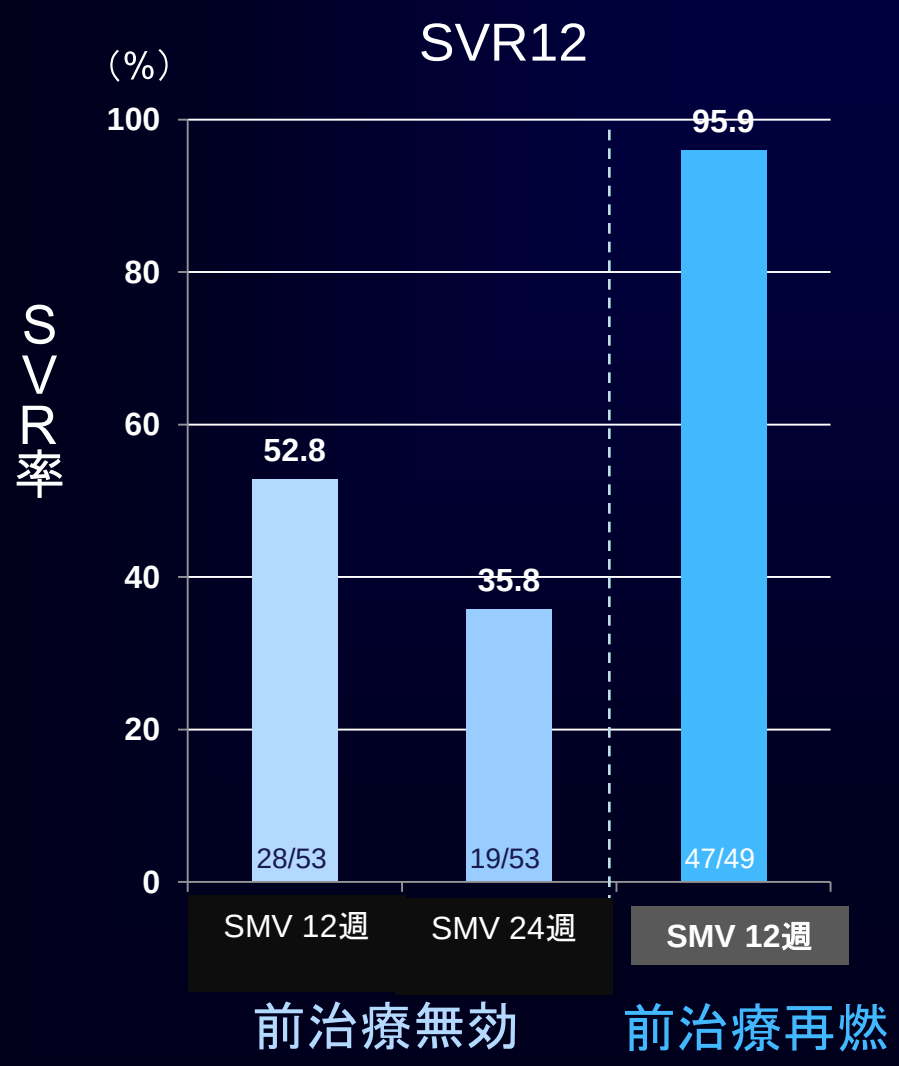
CONCERTO-2/3：患者背景及び疾患特性

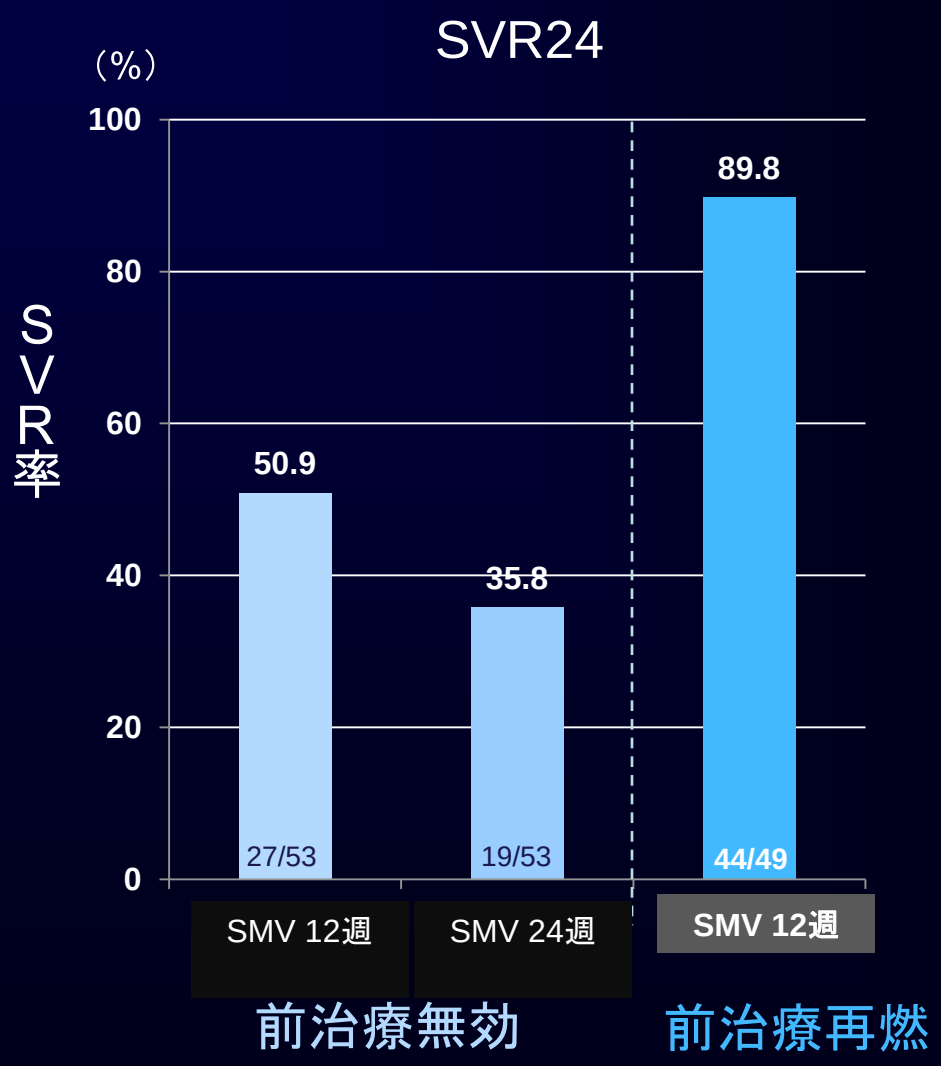
	前治療無効		前治療再燃
	SMV 12週 N=53	SMV 24週 N=53	SMV 12週 N=49
男性，%	50.9	49.1	40.8
年齢，中央値（範囲）	60 (30-70)	60 (24-70)	61 (22-70)
≥ 65歳，%	26.4	22.6	24.5
BMI，kg/m^2，中央値（範囲）	22.3 (16.8-29.5)	21.9 (19.2-33.4)	22.3 (17.9-32.2)
IL28B 遺伝子多型（rs8099917），%			
TT	15.1	11.3	71.4
TG	83.0	86.8	28.6
GG	1.9	1.9	0
HCVゲノタイプ1b，%	100	94.3	98.0
ベースライン HCV RNA，Log IU/mL，中央値（範囲）	6.40 (4.6-7.3)	6.40 (5.1-7.0)	6.50 (5.0-7.0)
前治療歴，%			
IFN単剤	7.5	3.8	4.1
IFN + RBV	7.5	7.5	8.2
PegIFN単剤	0	1.9	4.1
PegIFN+ RBV	84.9	86.8	83.7

SMV：シメプレビル

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

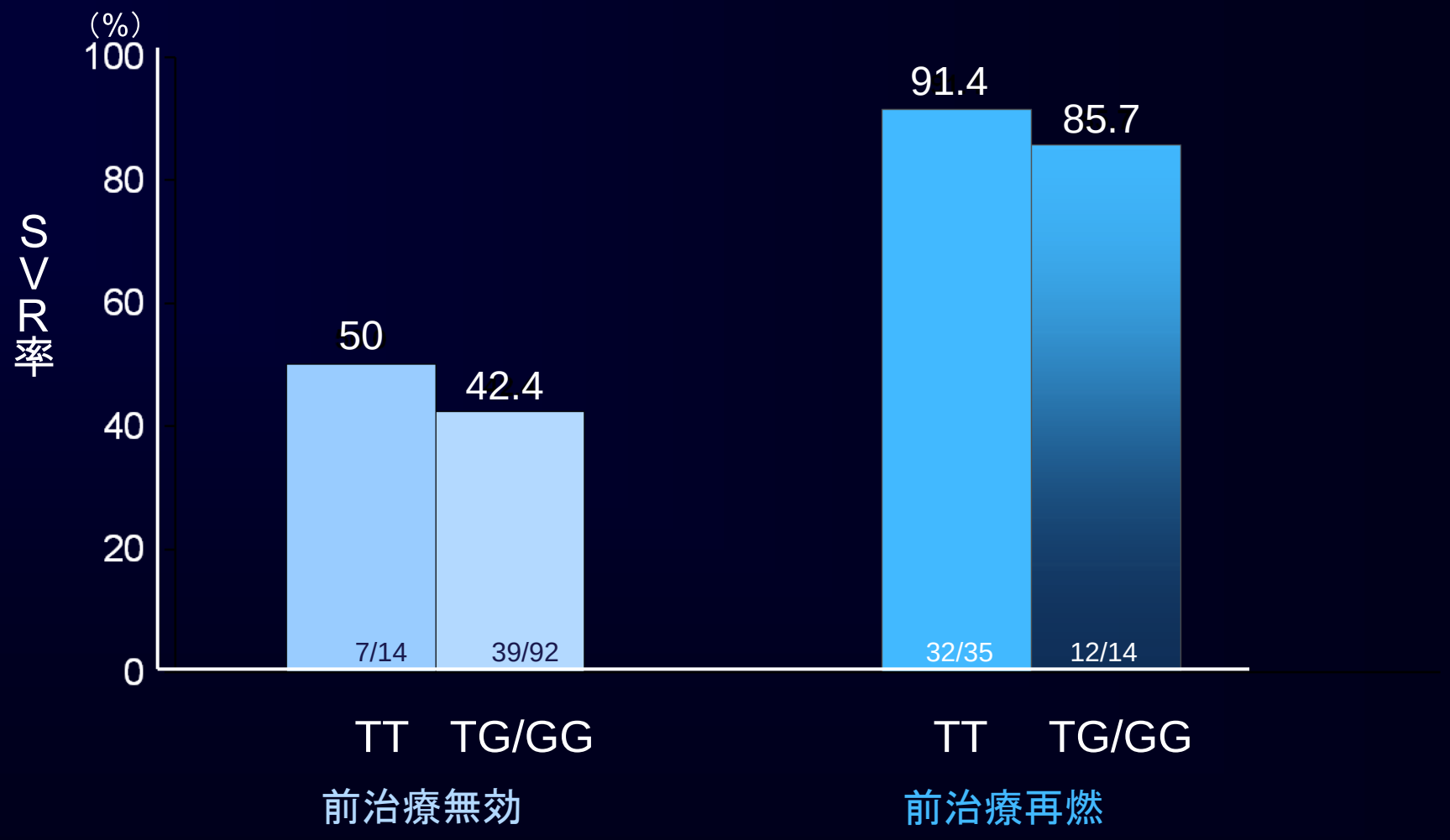
CONCERTO-2/3 ：SVR12 / SVR24





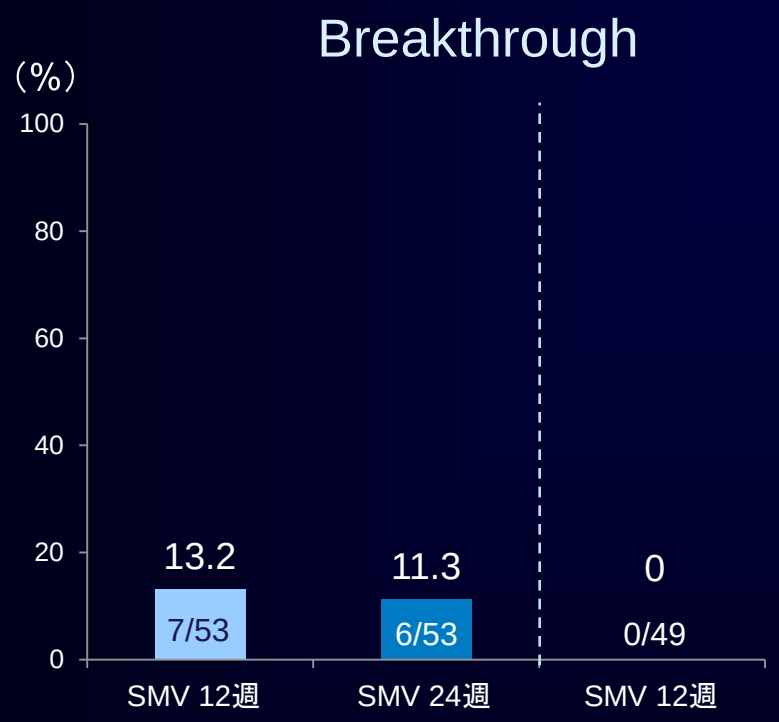
泉並木発表、第49回日本肝臓学会

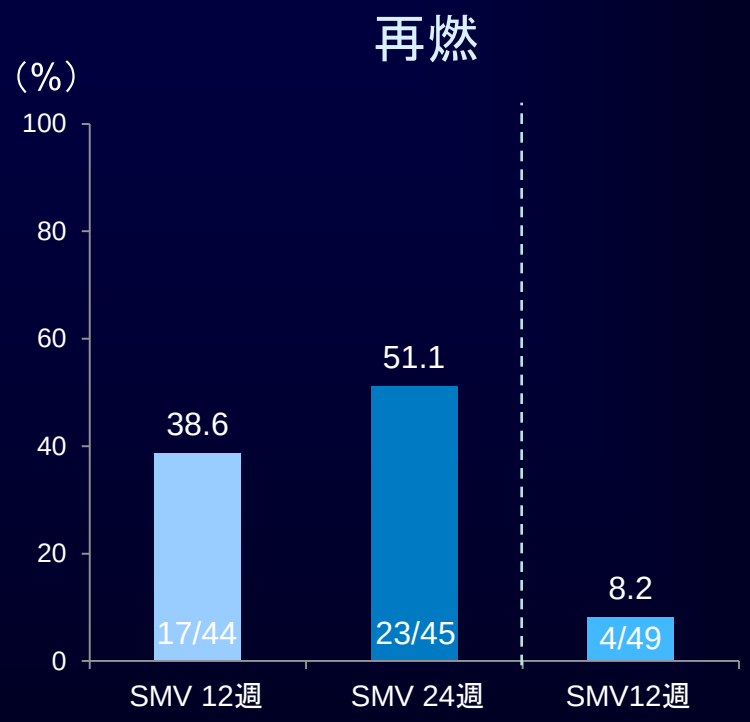
CONCERTO-2/3：
*IL28B*遺伝子多型*別のSVR24



泉並木発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-2/3 ：Breakthrough及び再燃率





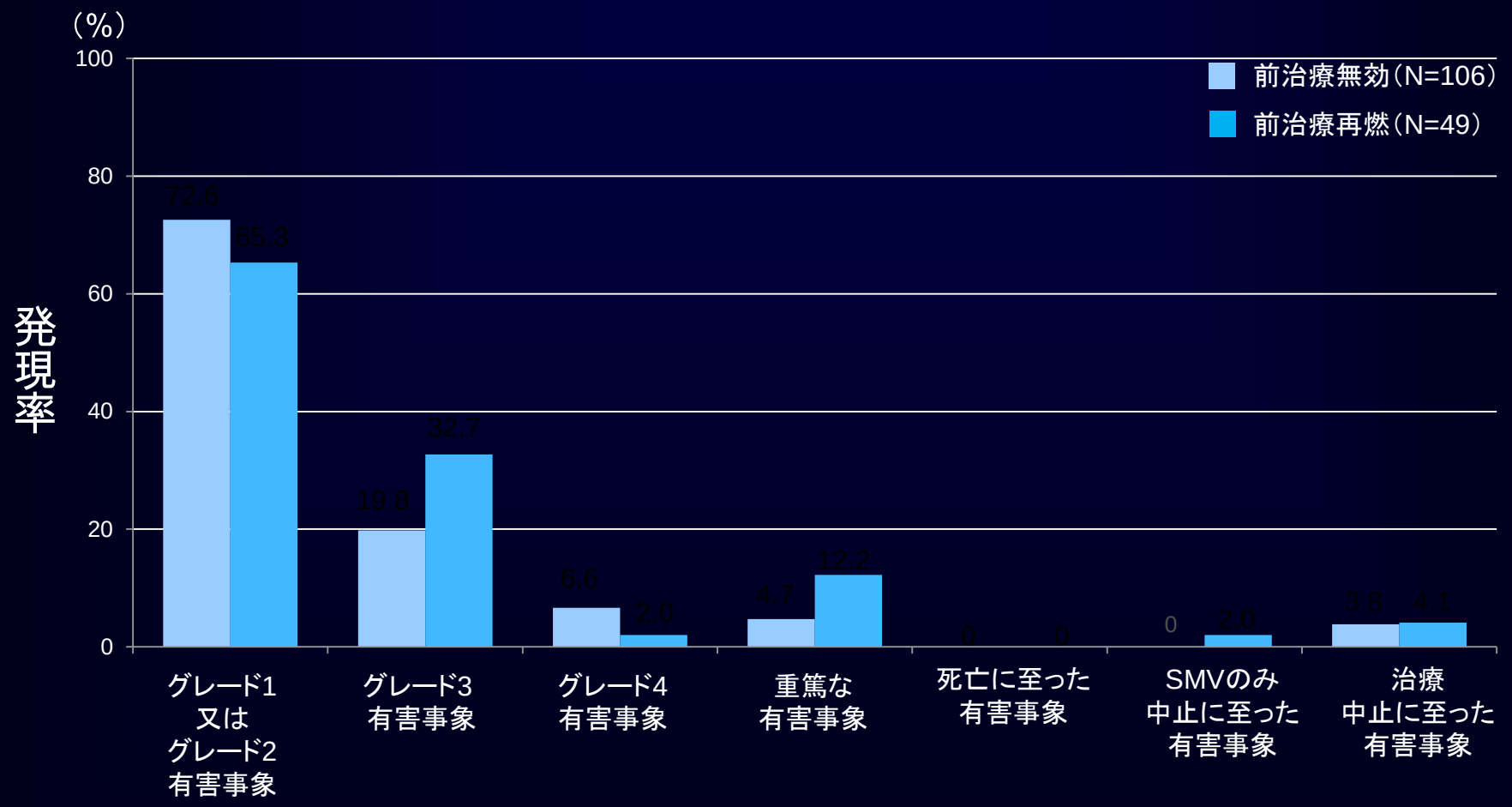
前治療無効　前治療再燃　　前治療無効　前治療再燃

Breakthrough：投与期間中の最低値と比べて，血漿中HCV RNAの増加量が1.0 Log IU/mLを超えた場合，又は血漿中HCV RNAが1.2 Log IU/mL未満又は陰性化となった後に2.0 Log IU/mLを超えた血漿中HCV RNAが検出された場合

再燃：投与終了時に血漿中HCV RNAが陰性化したが，後観察期間に血漿中HCV RNAが検出された場合
投与終了時に血漿中HCV RNAが陰性化し，その後の血漿中HCV RNA量のデータを有する被験者を集計した

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-2/3：
有害事象 (全投与期間)



- グレード4の有害事象は，好中球数減少又は好中球減少症であり，全てシメプレビルとの関連性はなしと判断された

SMV：シメプレビル

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

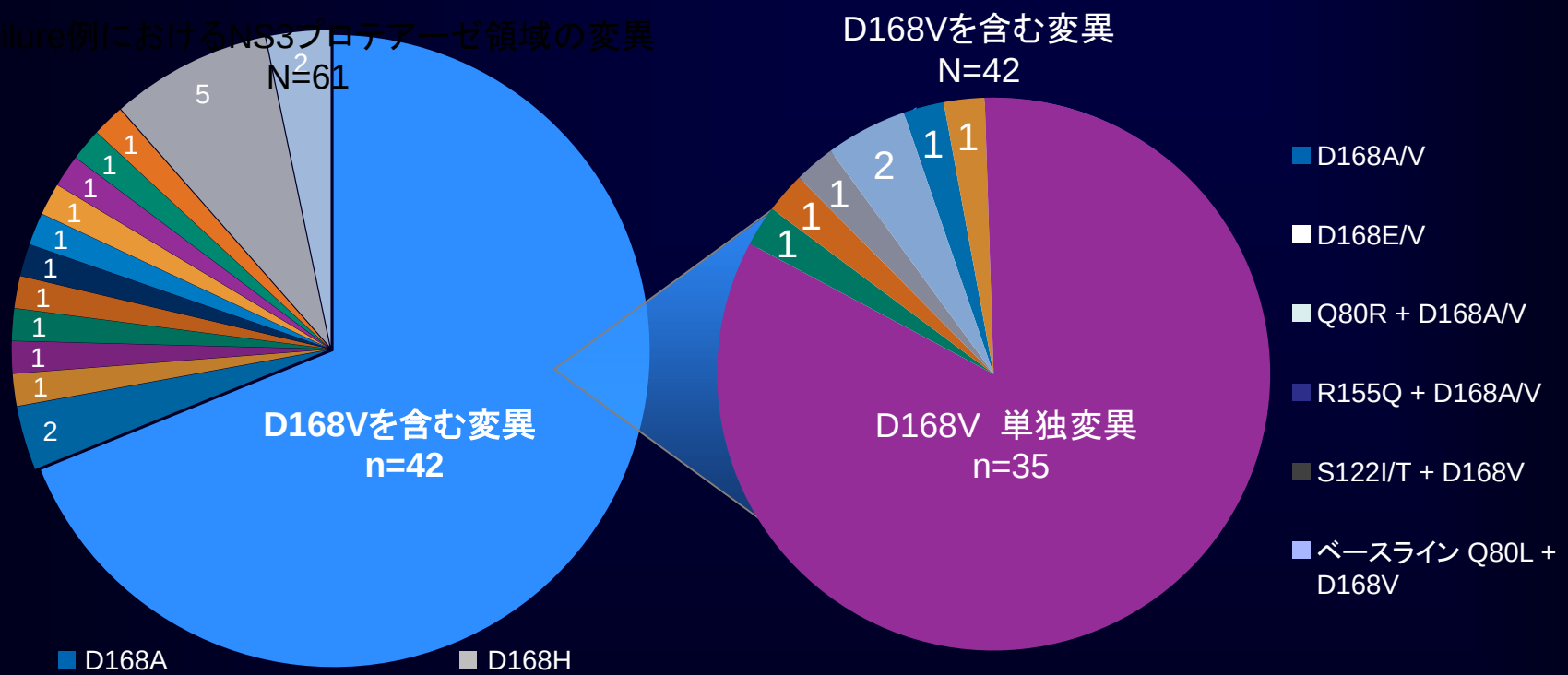
CONCERTO-2/3：主な有害事象*(全投与期間)

	前治療無効	前治療再燃
N (%)	N=106	N=49
発熱	64 (60.4)	36 (73.5)
白血球数減少	64 (60.4)	30 (61.2)
貧血	59 (55.7)	22 (44.9)
好中球数減少	56 (52.8)	30 (61.2)
倦怠感	54 (50.9)	23 (46.9)
血小板数減少	48 (45.3)	22 (44.9)
頭痛	46 (43.4)	25 (51.0)
発疹	43 (40.6)	16 (32.7)
脱毛	36 (34.0)	17 (34.7)

*>30%で発現が報告された有害事象

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

CONCERTO-2/3 ：Failure例*における NS3プロテアーゼ領域の変異



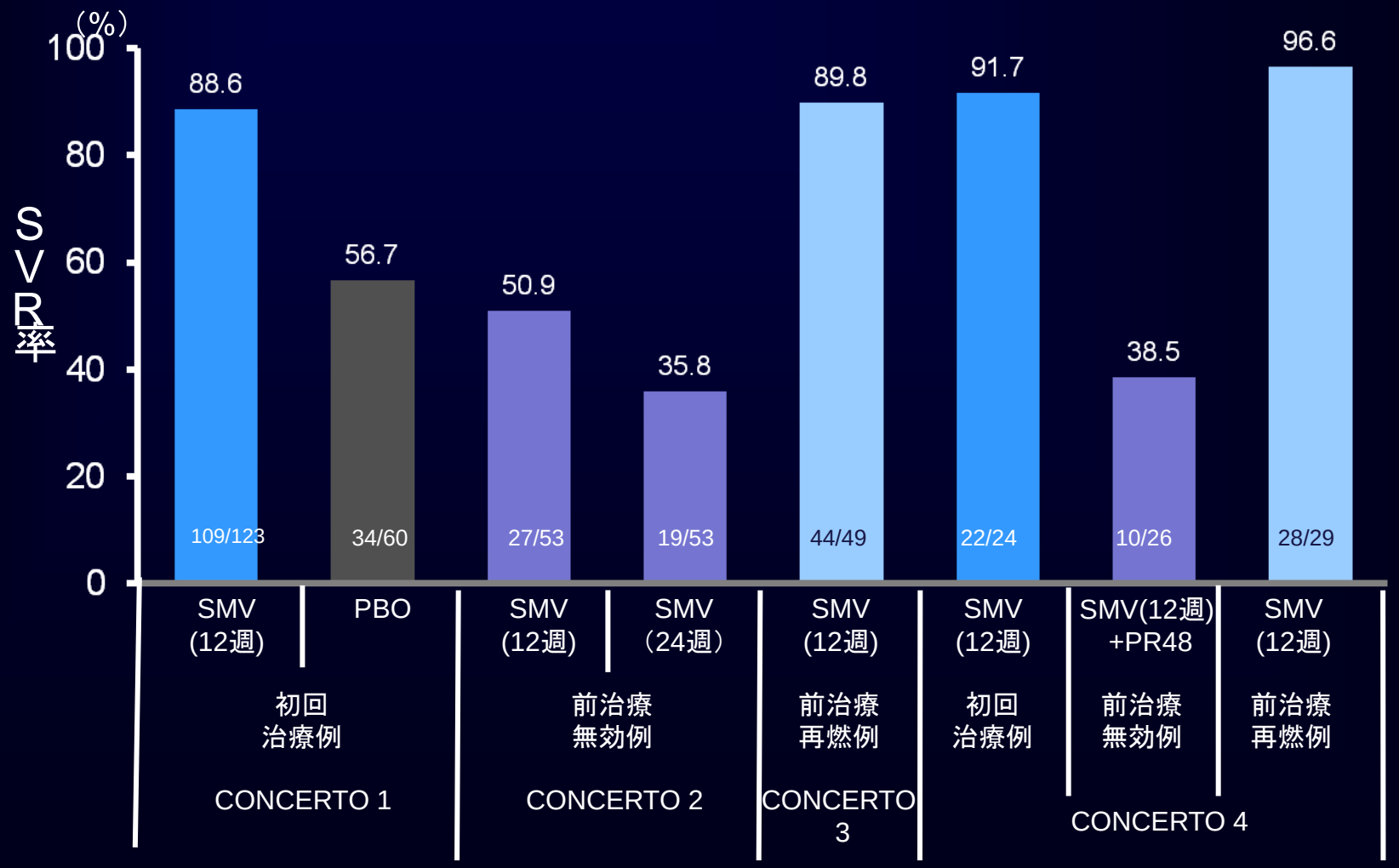
- D168A
- D168T
- Q80L
- Q80R + D168E
- ベースライン D168E + S122G/R
- ベースライン Q80L + D168E
- サンプルなし
- D168H
- D168X
- Q80L + R155Q + D168A
- R155Q + D168H
- ベースライン Q80K + R155K
- 変異なし

*以下のFailure条件に一つ以上該当した症例：
- Breakthrough
- 中止基準（12週、24週、36週）
- 投与終了時HCV RNA陽性
- 再燃

NS3プロテアーゼ領域の36， 43， 54， 80， 122， 138， 155， 156, 168及び170を解析対象とした

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

シメプレビル第Ⅲ相試験：CONCERTO 試験　SVR24



PBO：プラセボ；SMV：シメプレビル

泉並木発表、第49回日本肝臓学会

効能・効果

セログループ 1（ジェノタイプ Ⅰ（1a）又はⅡ（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

1）血中HCV RNA量が高値の未治療患者
2）インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤の使用にあたっては、血中HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎であることを確認すること。
2. 未治療患者に用いる場合は、血中HCV RNA量がRT-PCR法で5.0 Log IU/mL以上に相当することを確認すること。
3. インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。

ソブリアード添付文書