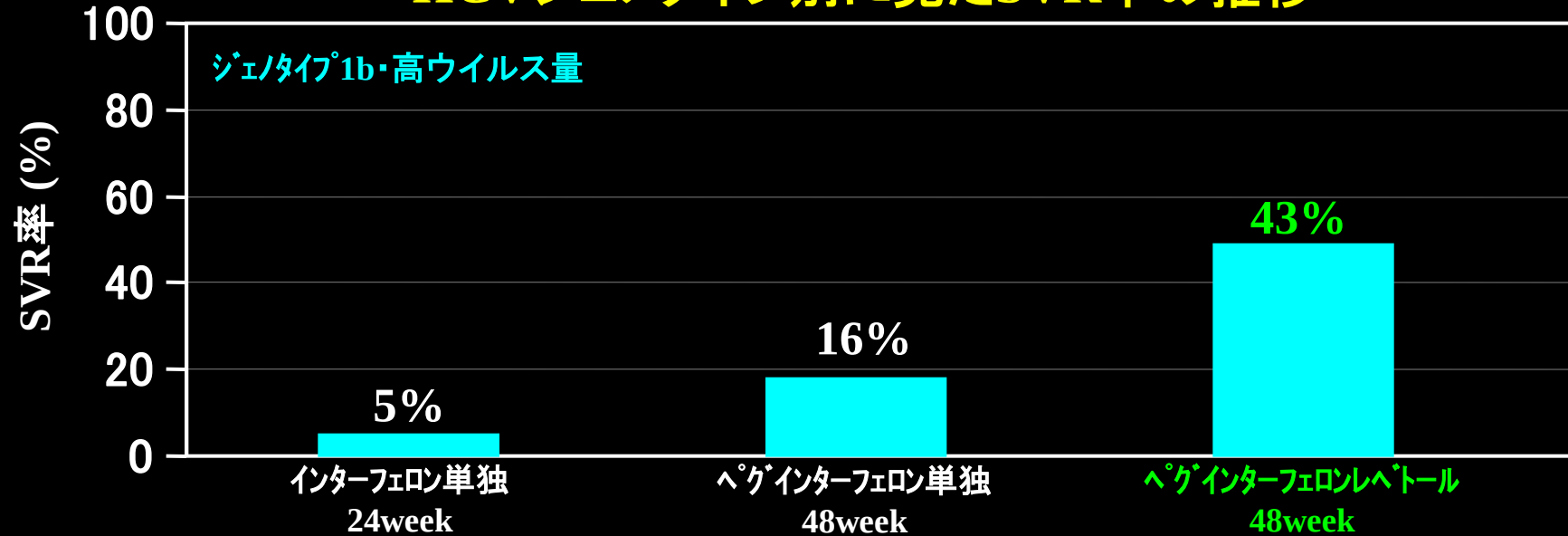


C型肝炎に対するテラプレビルを含む 3剤併用療法の有効性・安全性について

虎の門病院肝臓センター
熊田博光

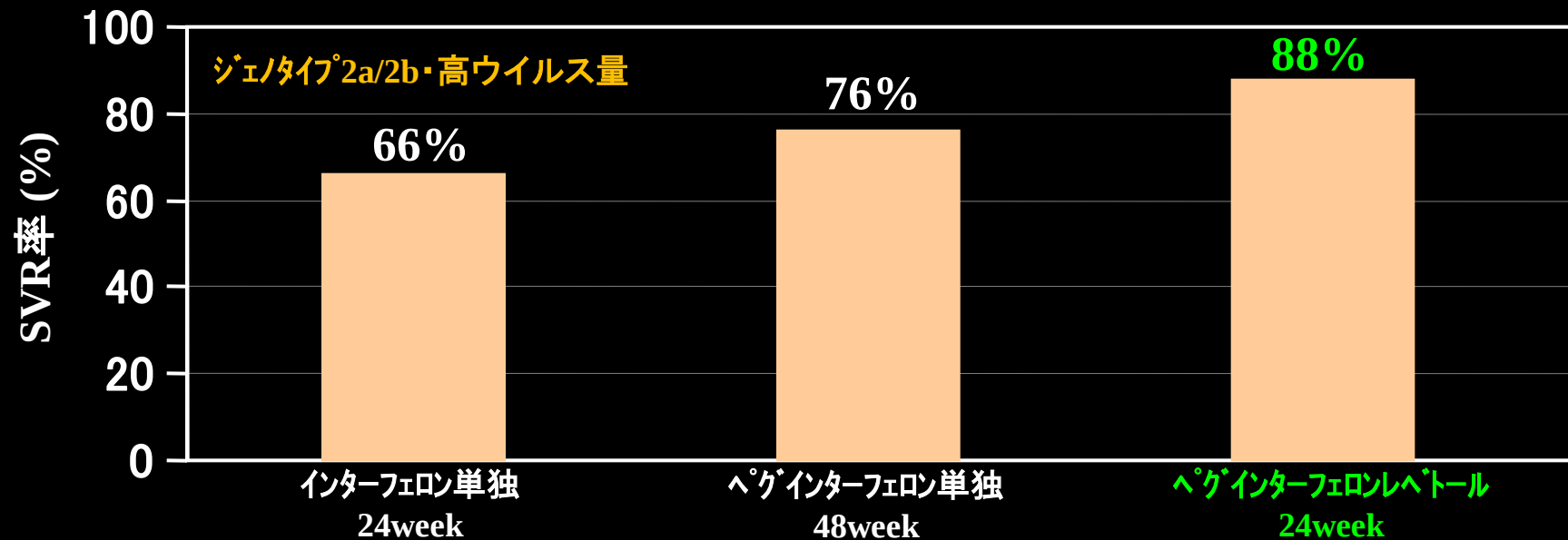
C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の変遷と HCVジェノタイプ別に見たSVR率の推移



1992年

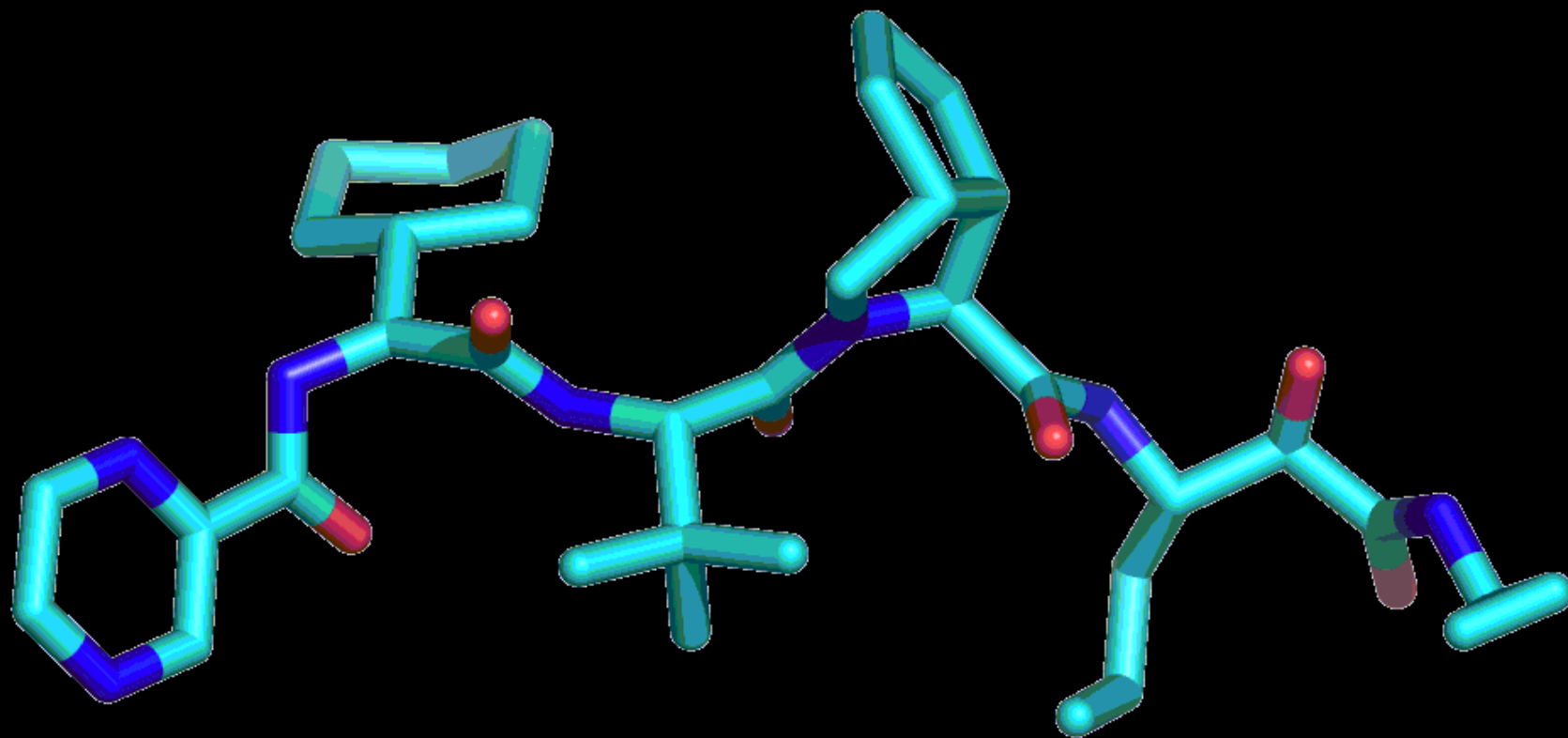


2004-2005年



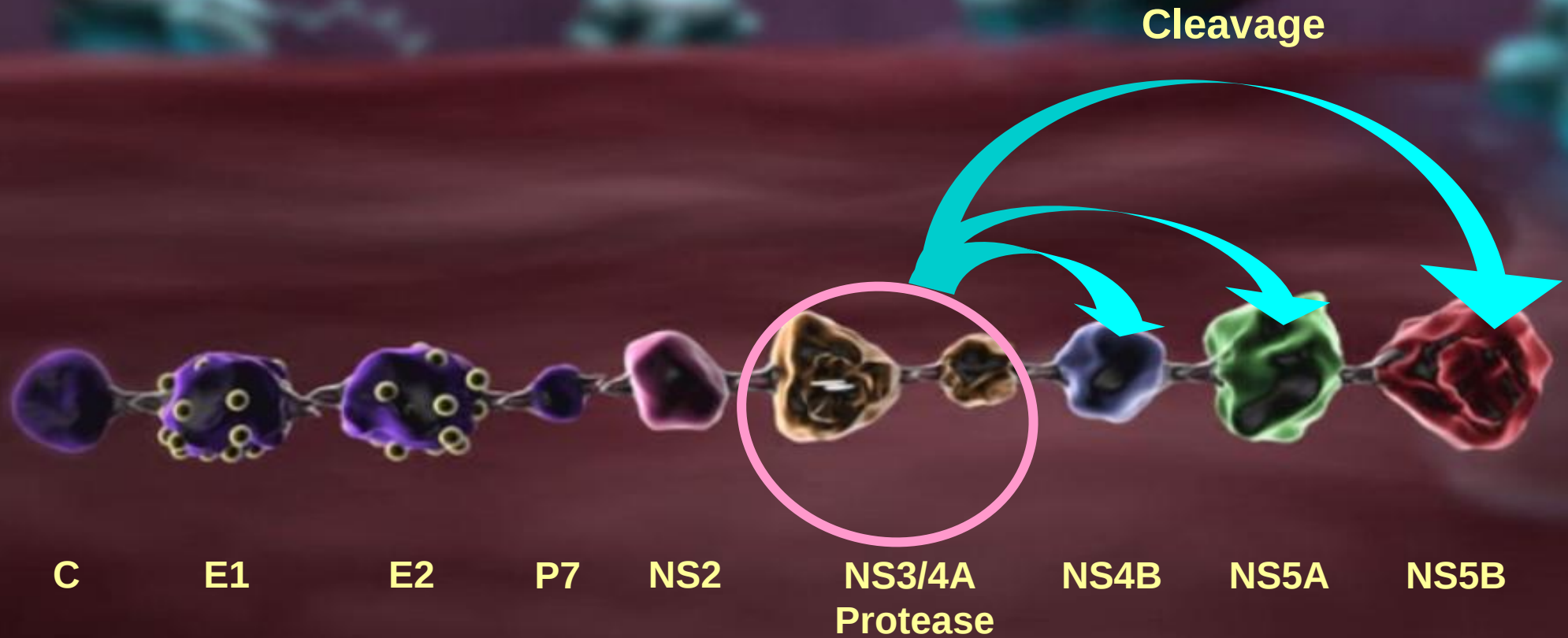
Telaprevir (MP-424/テラビック)

NS3-4A プロテアーゼ阻害剤

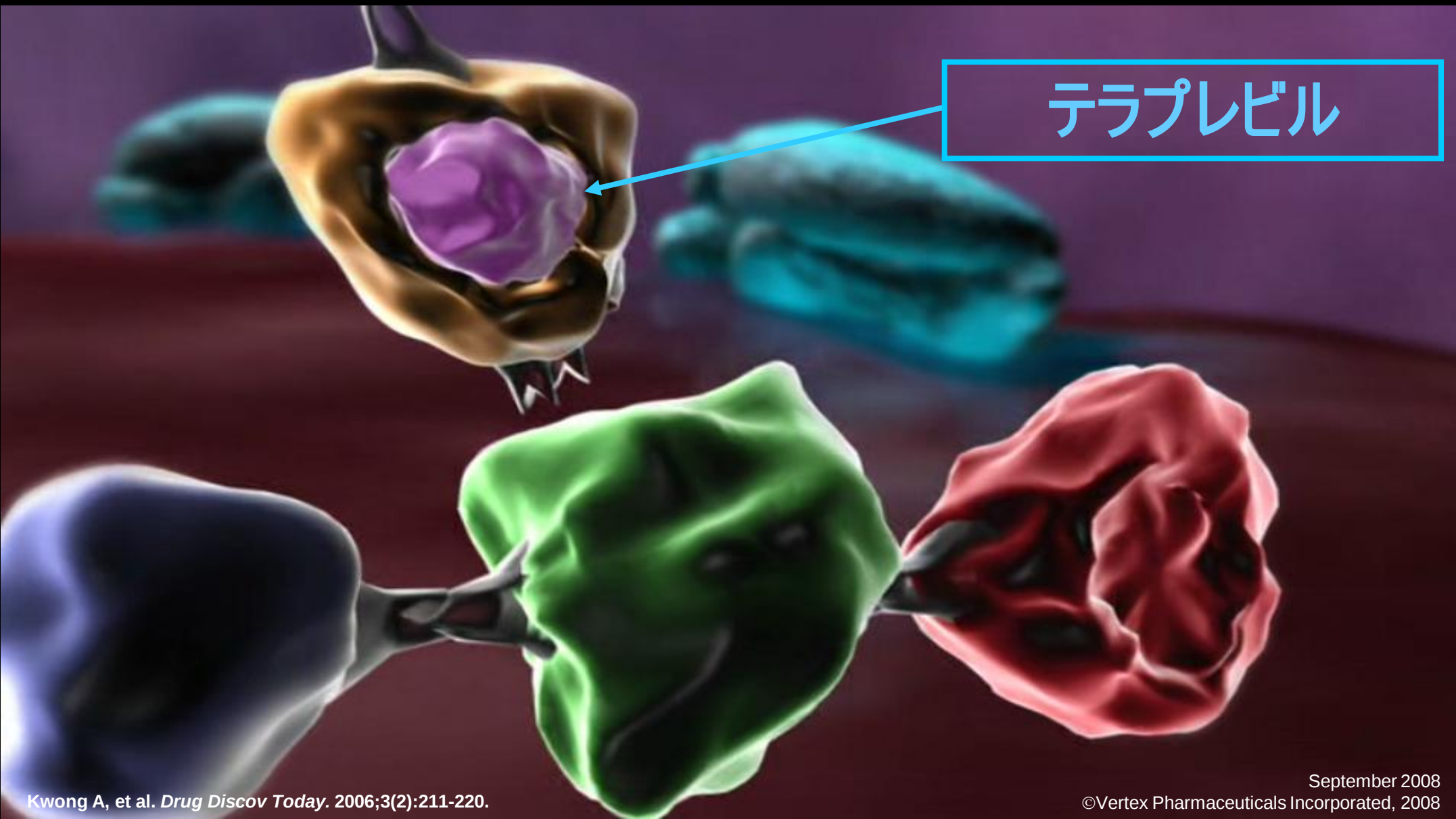


Mol. Wt.: 679.85

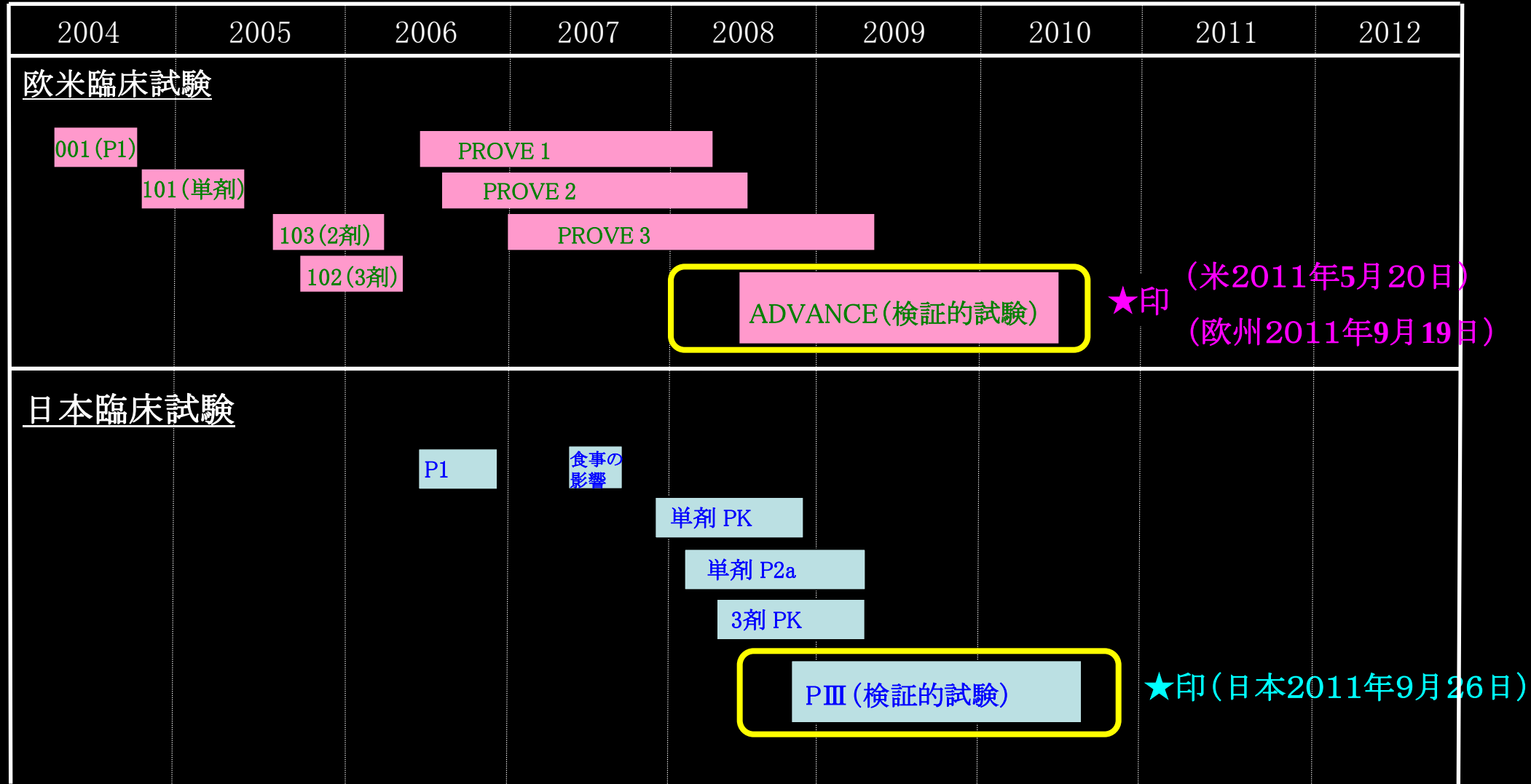
HCVポリ蛋白質のプロセッシング



テラプレビルがNS3/4Aプロテアーゼに結合し HCV RNA複製を阻害する



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



Telaprevir 国内第3相試験の実施症例数

試験(予定症例数)	実施症例数		
初回治療例 3剤群:110例 2剤群:55例	189例	3剤	126例
		2剤	63例
前治療後再燃例 100例	109例		
前治療無効例 30例	32例		

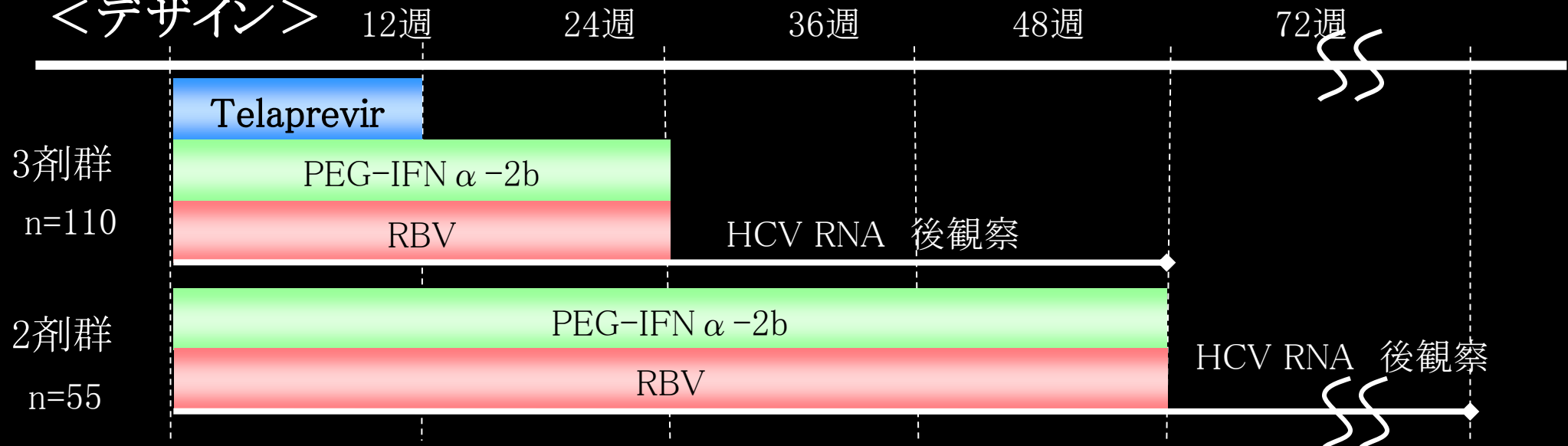
国内 初回治療例試験 デザイン

C型慢性肝炎(初回治療例)を対象としたTelaprevirの検証的試験

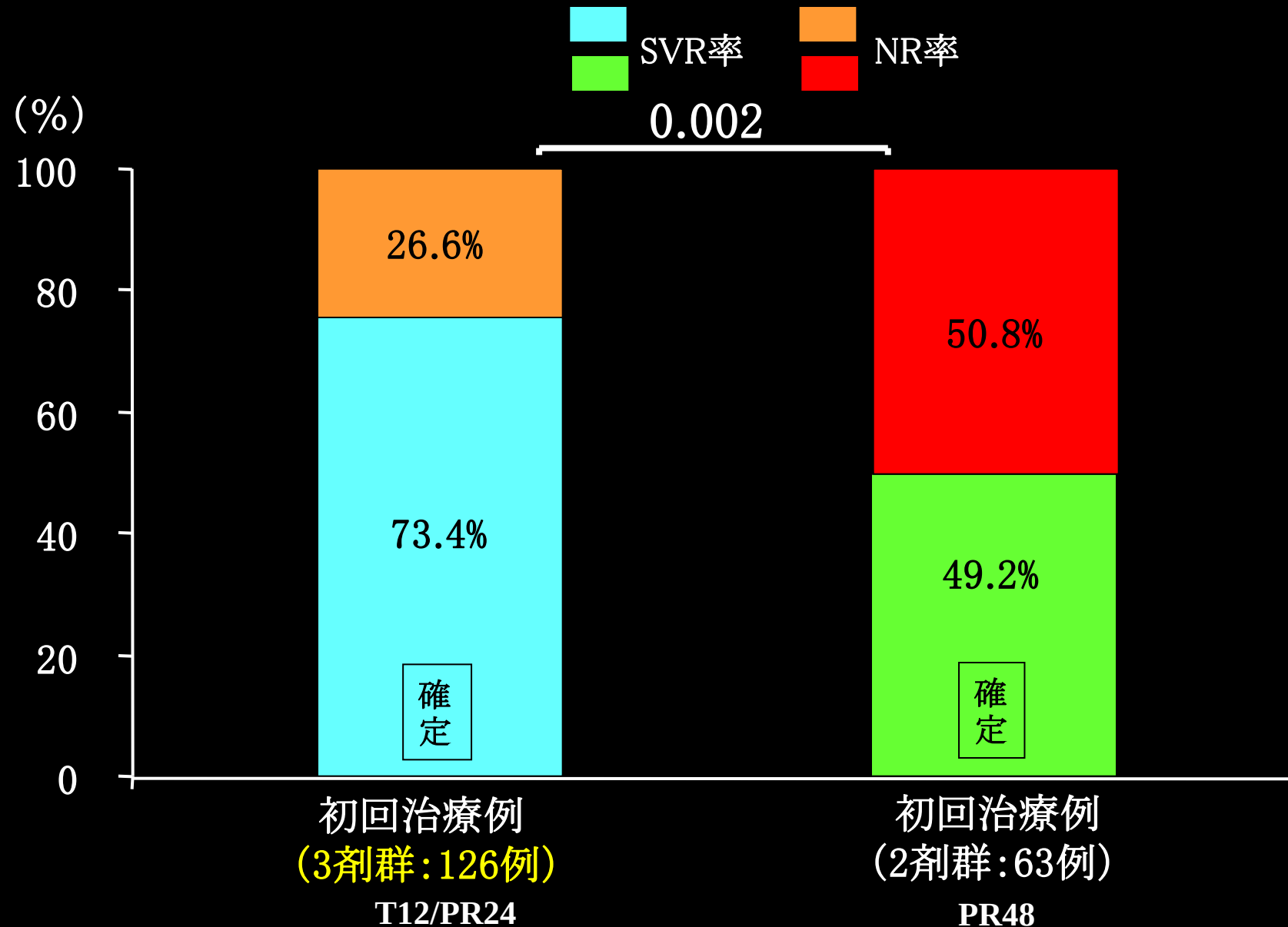
<対象患者>

- Genotype 1、高ウイルス量(5.0 Log IU/mL以上)
- インターフェロン製剤又はペグインターフェロン製剤(リバビリン製剤の併用を含む)の治療歴がない

<デザイン>

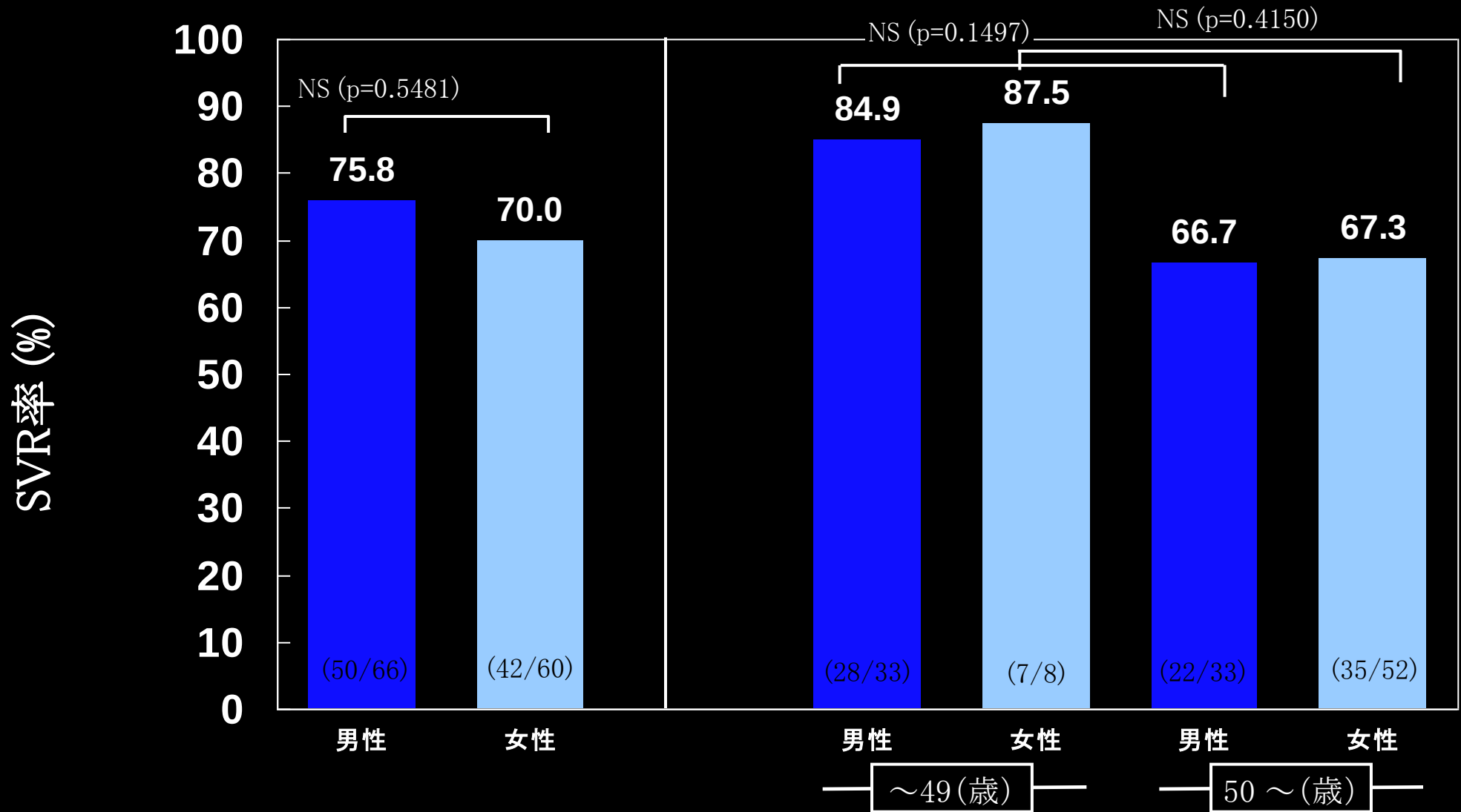


Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績



SVR 率(性別・年齢別)

初回治療例



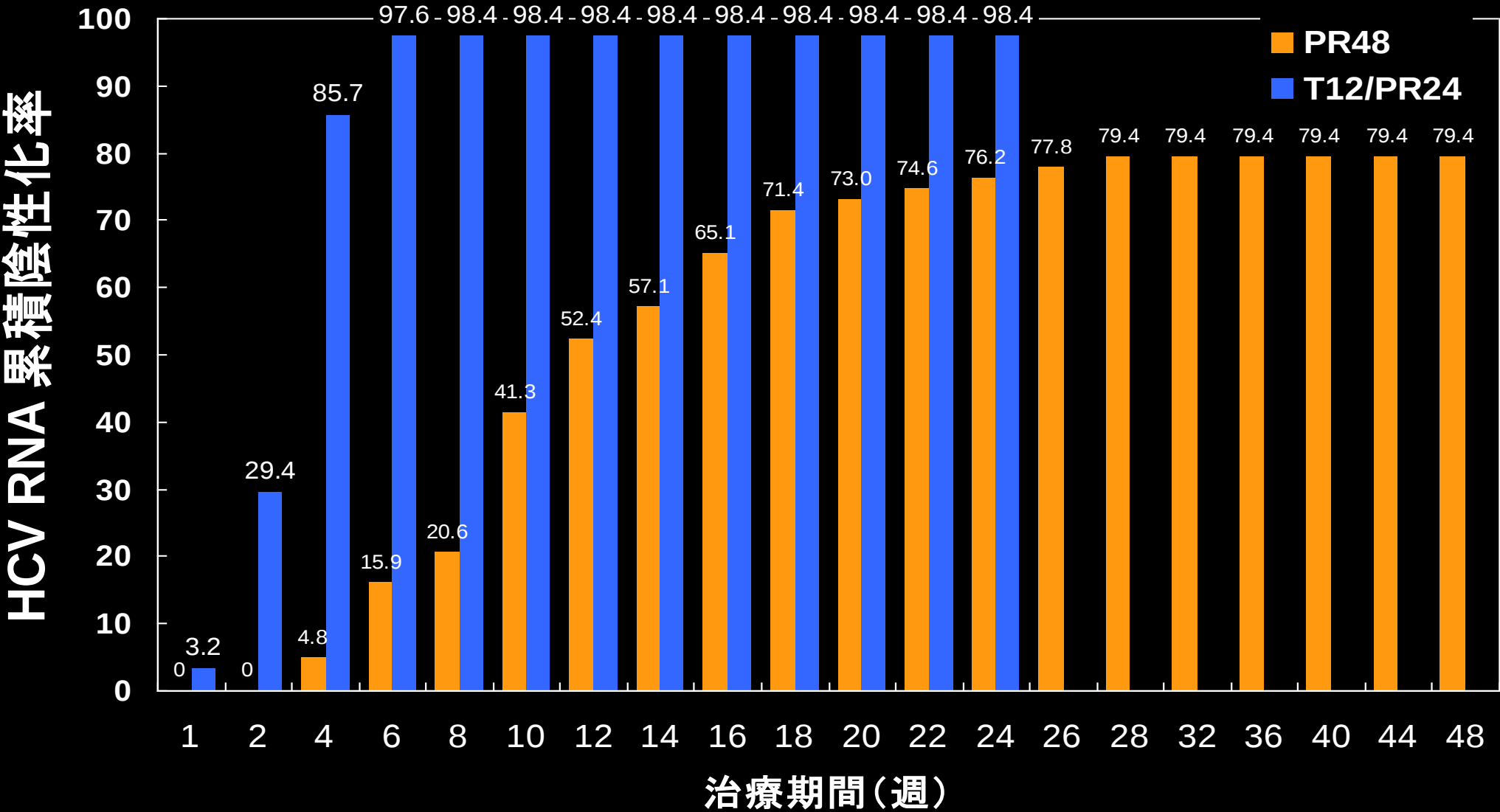
T12/PR24

T: Telaprevir (MP-424)、P: Peg-IFN、R: Ribavirin

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

HCV RNA累積陰性化率

初回治療例

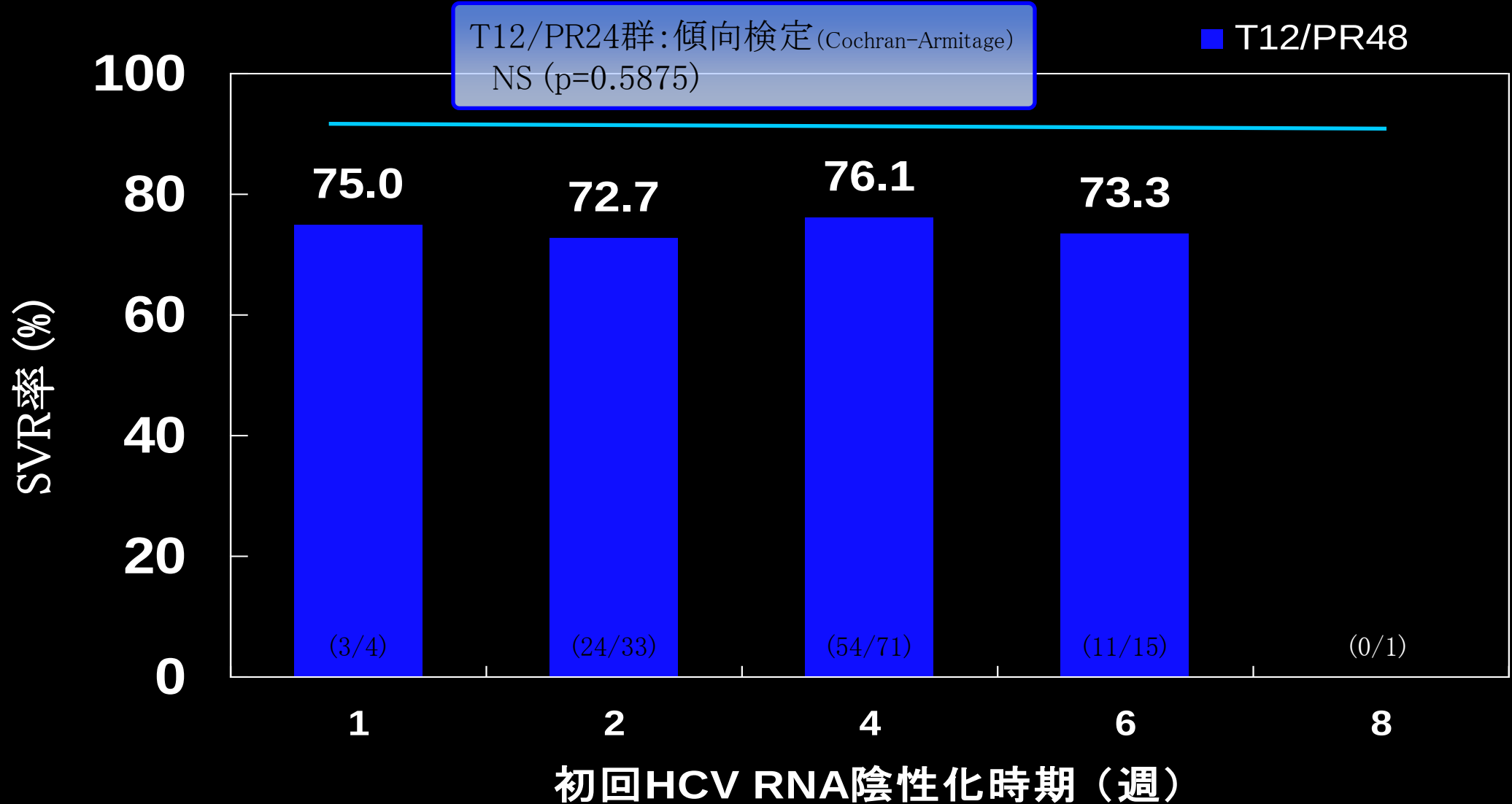


T: Telaprevir (MP-424)、P: Peg-IFN、R: Ribavirin

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

SVR 率(初回HCV RNA陰性化時期別)

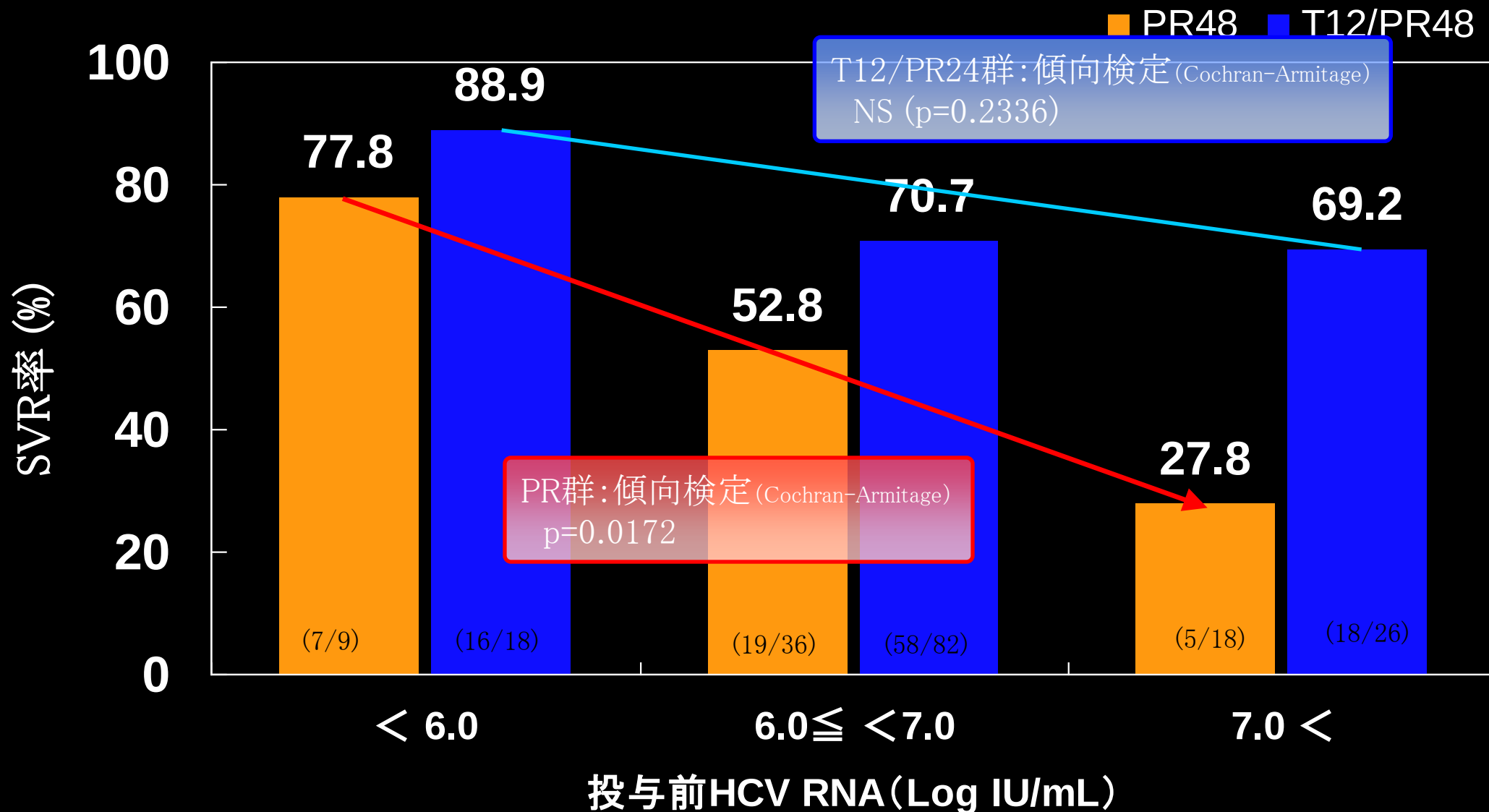
初回治療例



T: Telaprevir (MP-424)、P: Peg-IFN、R: Ribavirin

SVR 率(投与前HCV RNA量別)

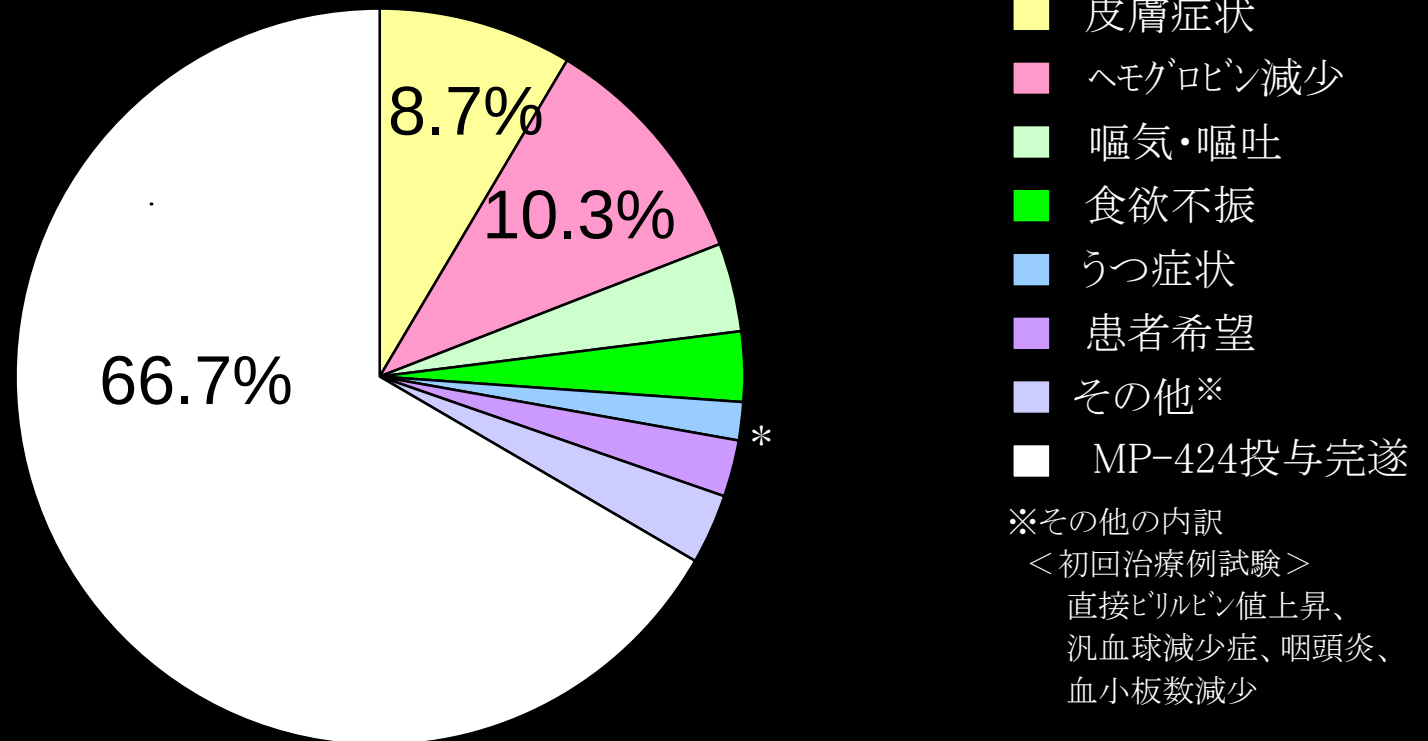
初回治療例



T: Telaprevir (MP-424)、P: Peg-IFN、R: Ribavirin

Telaprevir (MP-424) 投与中止例の要因

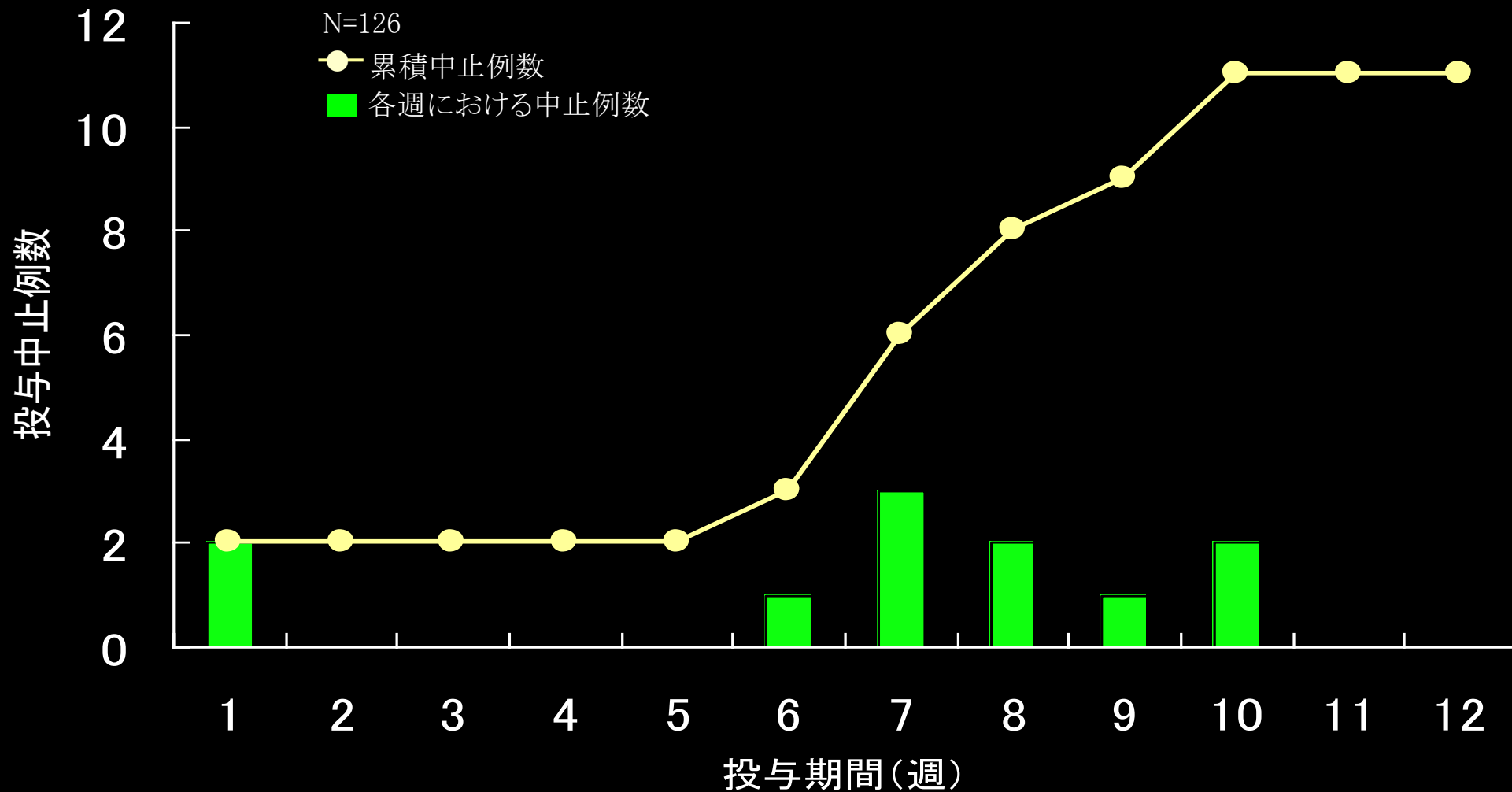
初回治療例試験(3剤投与):126例



* 皮膚症状で中止した1例はヘモグロビン減少も中止基準に該当

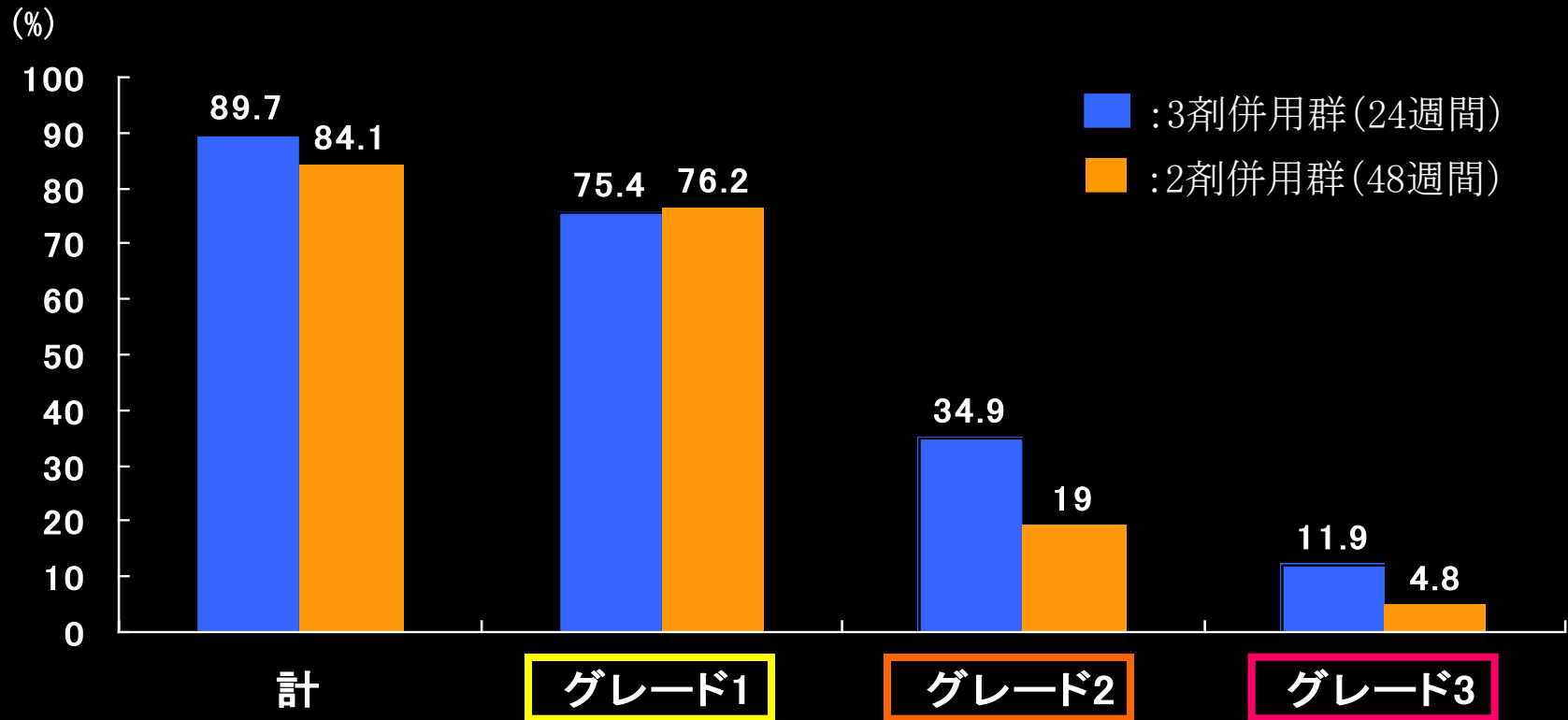
皮膚症状発現に伴う投与時期別中止例数

初回治療例



皮膚症状の発現率

初回治療例



【グレード分類の主な基準】

グレード1: 体表面積の50%以下(限局性)

グレード2: 体表面積の50%以下(多発性・びまん性)

グレード3: 体表面積の50%を超える。粘膜の潰瘍・びらん、表皮剥離、標的病変、水疱、浸潤を伴う紫斑を認める皮膚症状、SJS、TEN、DIHS、EMはグレード3とする。

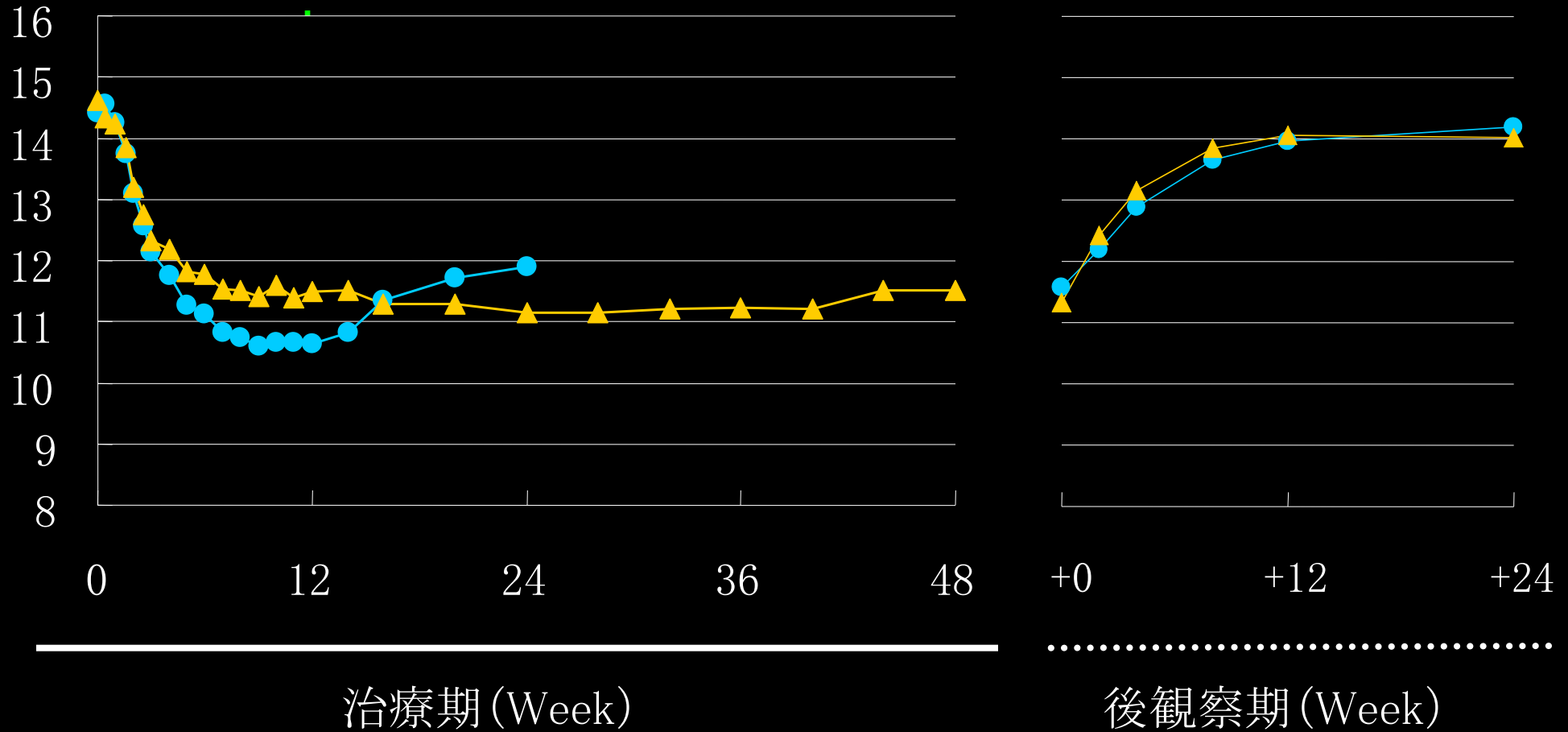
ヘモグロビン量推移

初回治療例

Hb
(g/dL)

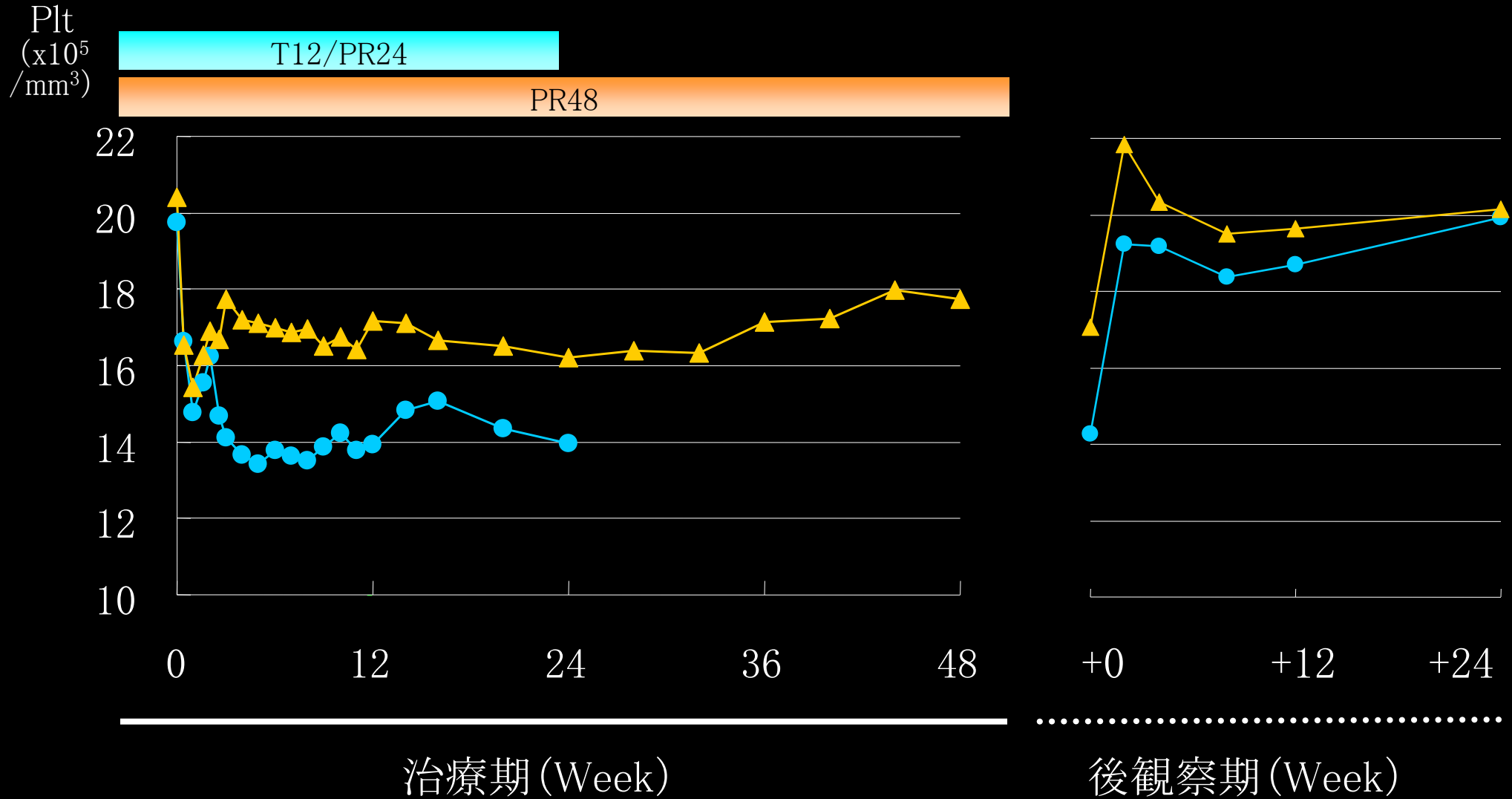
T12/PR24

PR48



血小板数推移

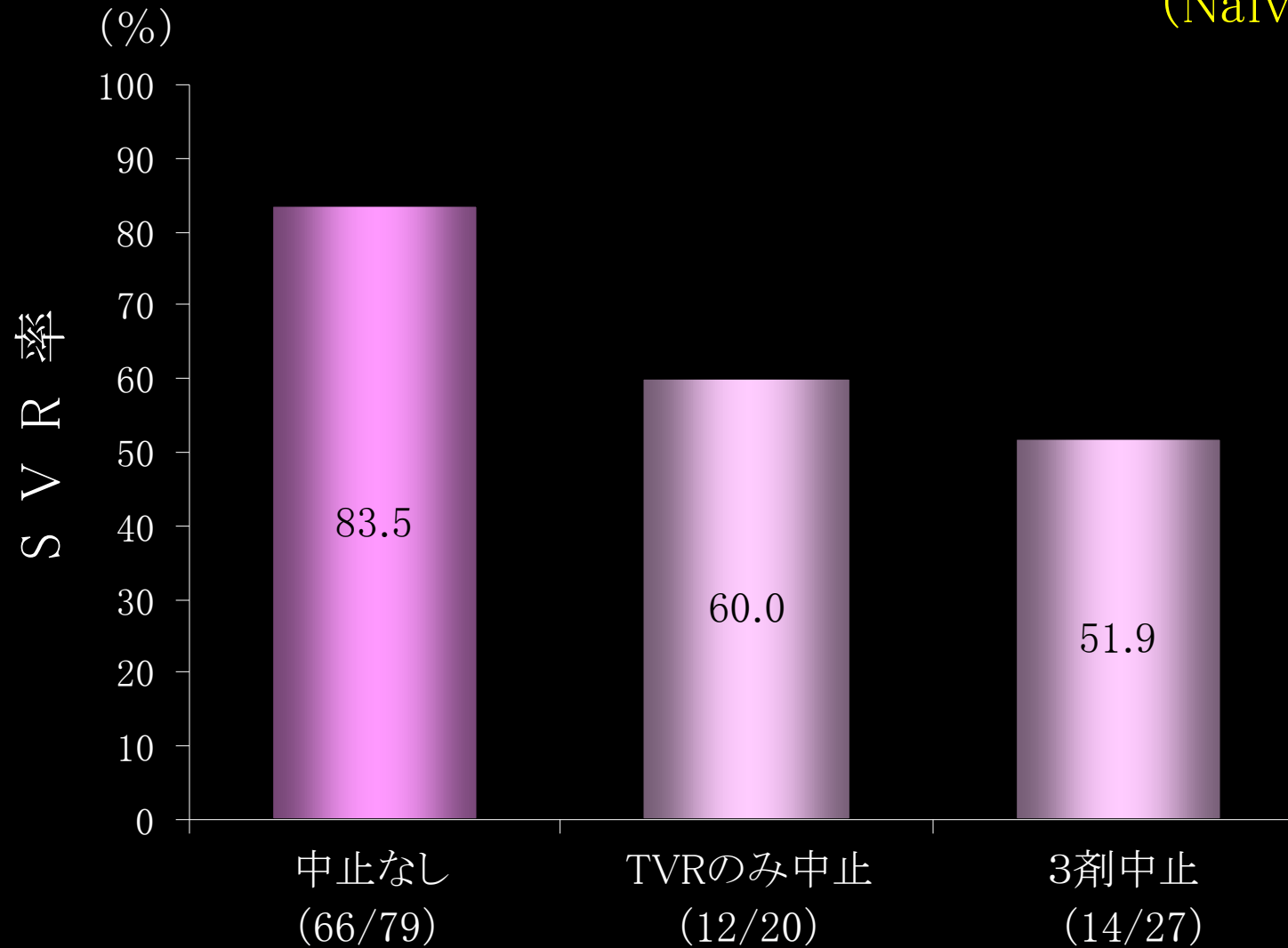
初回治療例



血小板数減少による中止:
3剤併用群 2例

治験薬投与中止の有無別SVR率

(Naïve n=126)



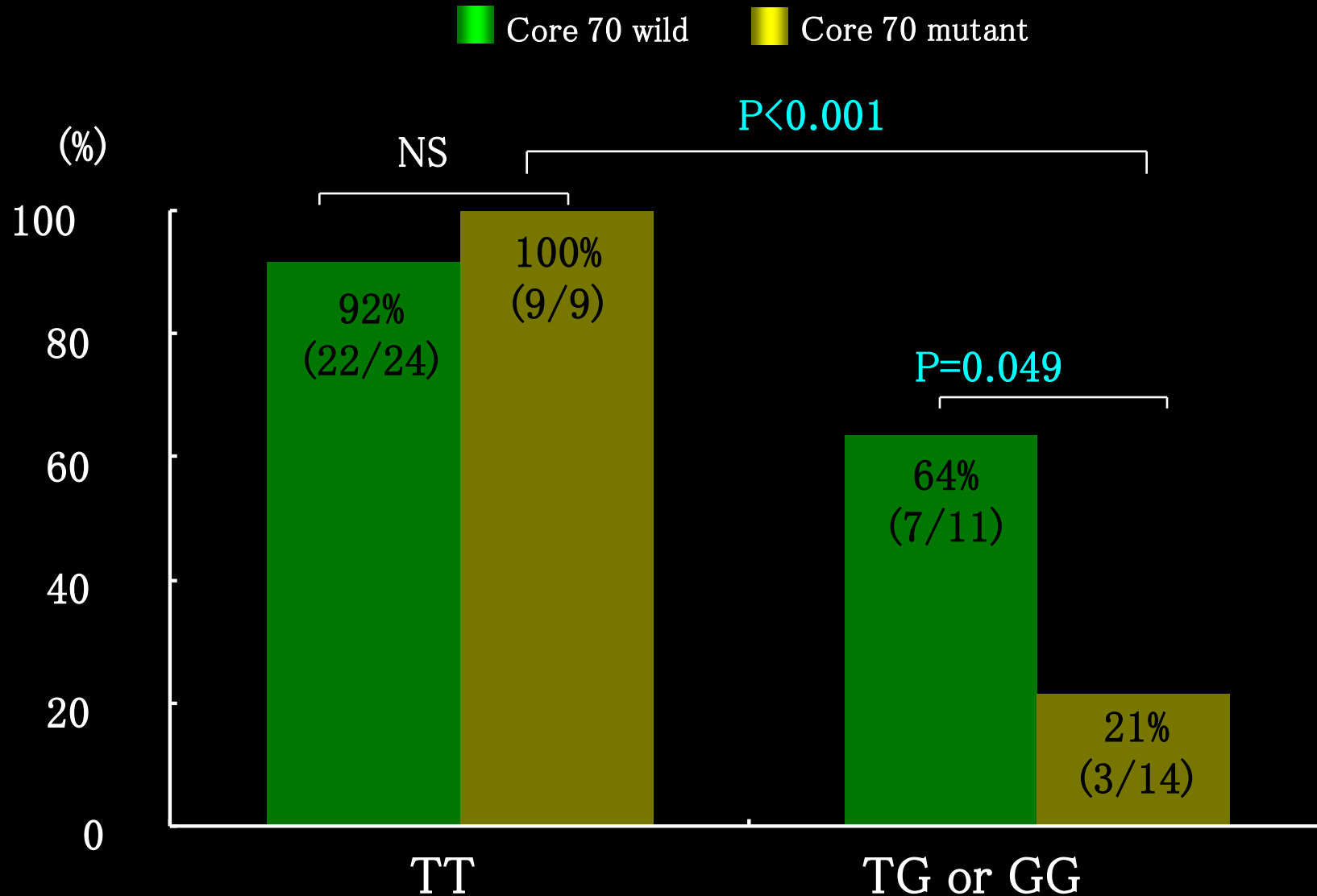
IL-28BのSNPあるいはCore変異からみた
Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の効果

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)
γ GT (IU/L)	9-229 (36)
Hb (g/dL)	12.5-16.6 (14.4)
血小板 ($\times 10^3$ 個/ μ 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 α 2b/RBV/TVRのSVRに寄与する因子(多変量解析)

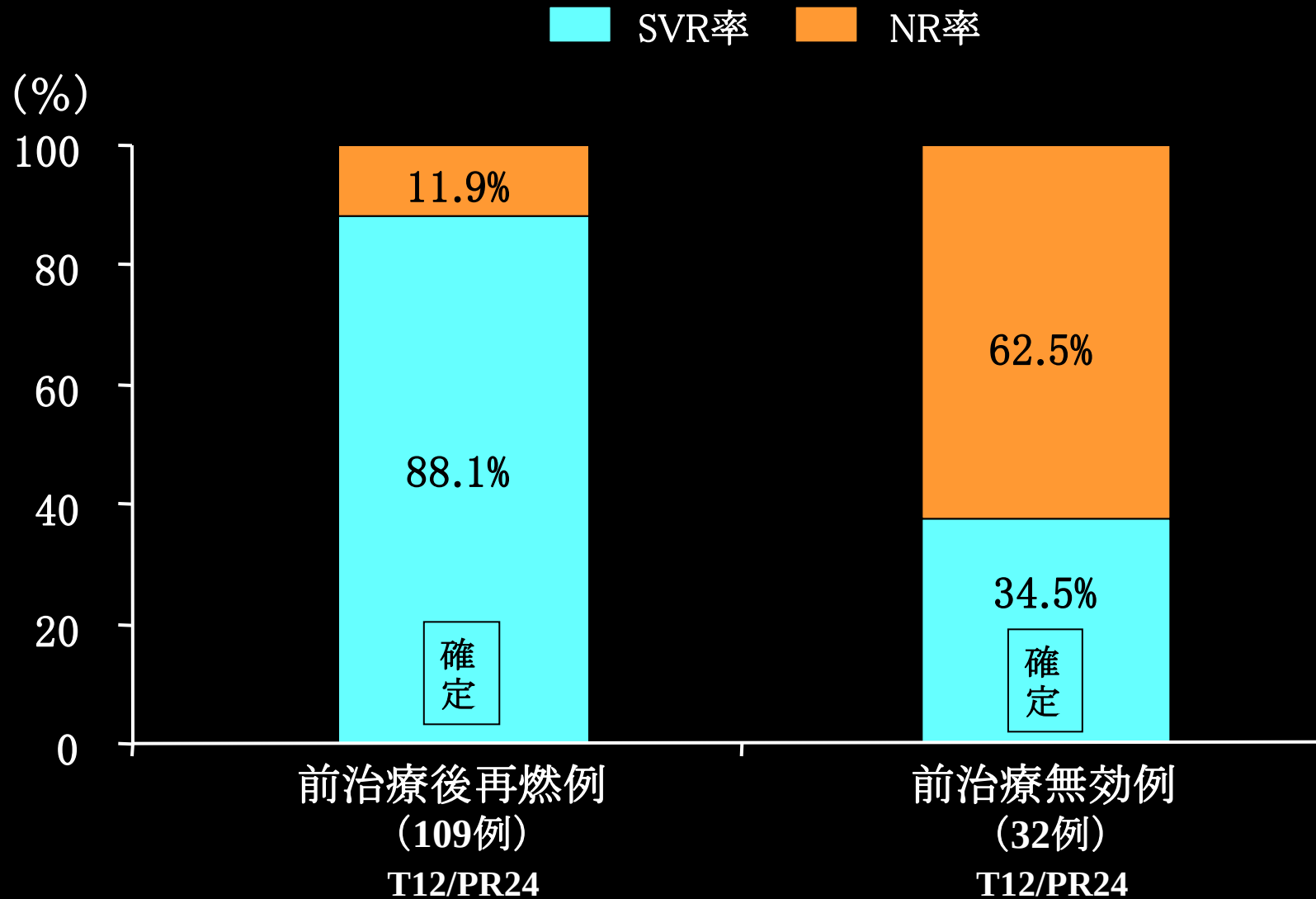
Factor	〔Category〕	Risk ratio (95% confidence interval)	P
rs8099917 genotype	1: TG+GG	1	<0.001
	2: TT	10.7 (3.17-35.9)	
Substitution of aa70	1: Gln70 (His70)	1	0.028
	2: Arg70	3.94 (1.16-13.3)	

計26個のパラメーターから多変量解析を施行。

Telaprevir 国内第3相試験の実施症例数

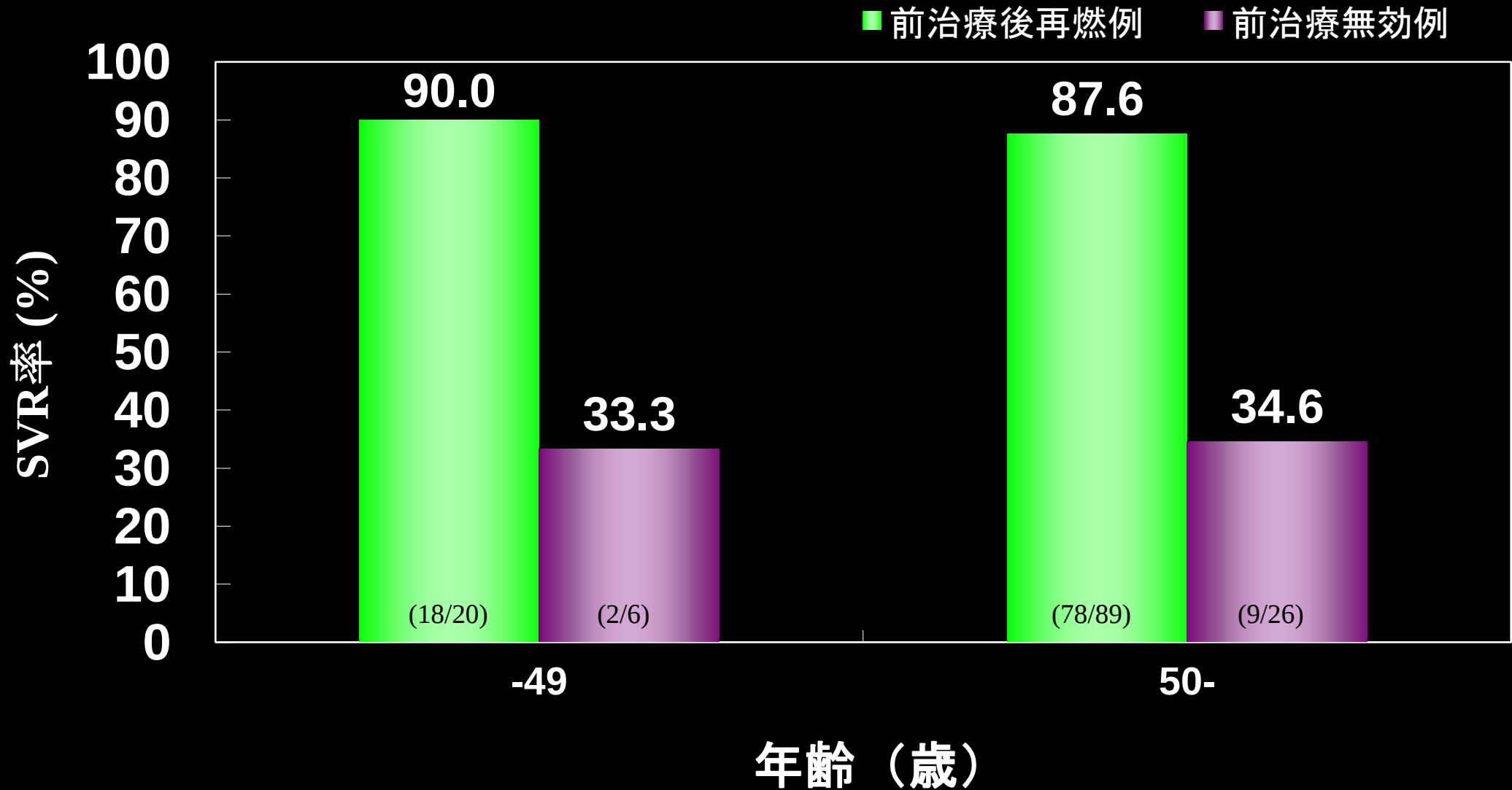
試験(予定症例数)	実施症例数		
初回治療例 3剤群:110例 2剤群:55例	189例	3剤	126例
		2剤	63例
前治療後再燃例 100例	109例		
前治療無効例 30例	32例		

前治療後再燃・無効例に対する Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績



SVR 率 (年齢別)

再燃例・無効例



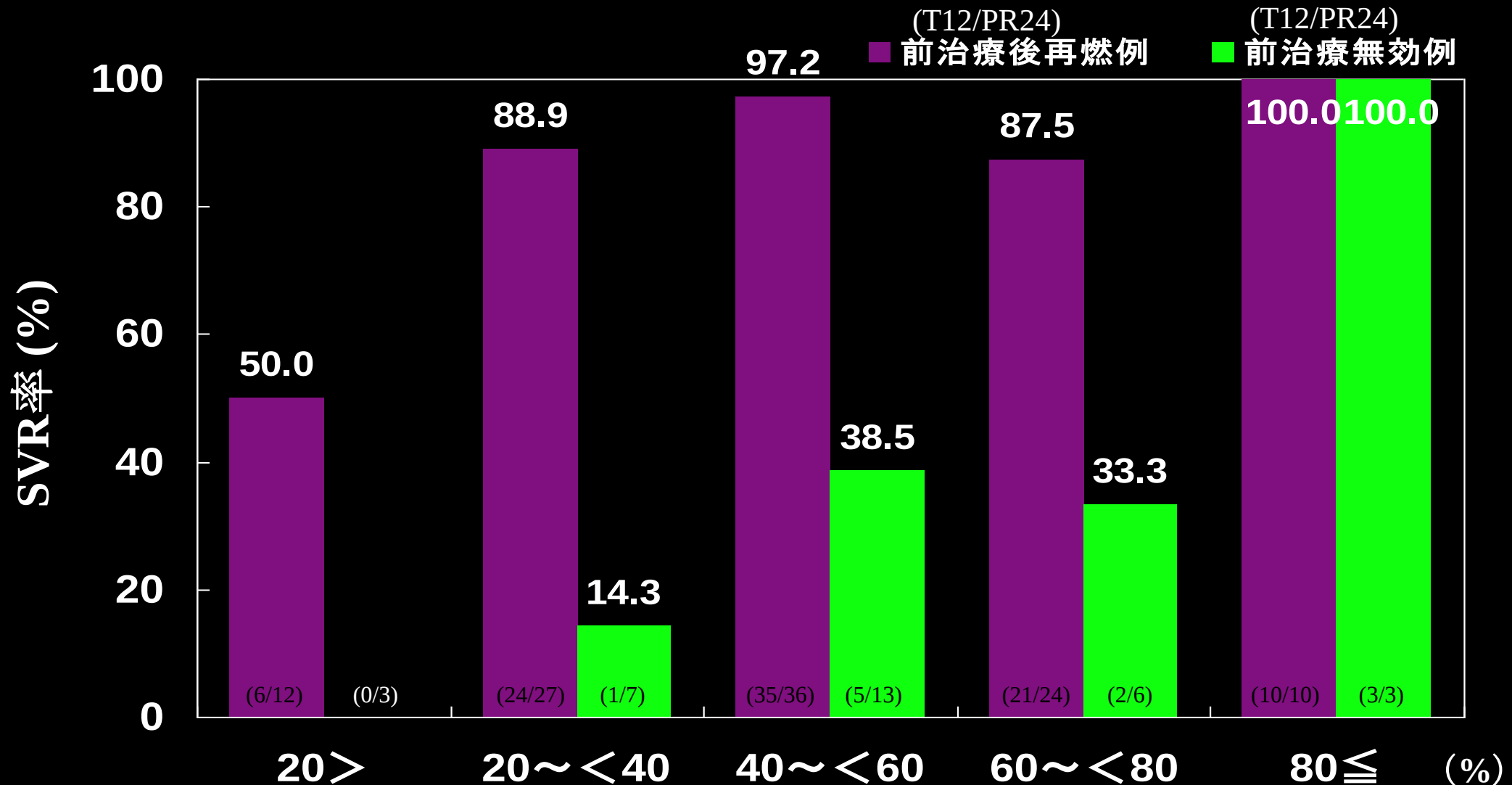
T12/PR24

T : Telaprevir (MP-424) 、 P : Peg-IFN、 R : Ribavirin

Hayashi N et al. Journal of Viral Hepatitis 2011 in press

SVR 率 (RBV のadherence別)

再燃例・無効例



T : Telaprevir (MP-424) 、 P : Peg-IFN、 R : Ribavirin

Hayashi N et al. Journal of Viral Hepatitis 2011 in press

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の変遷と HCVジェノタイプ別に見たSVR率の推移

