

2011.11.22

厚労省肝炎治療戦略会議

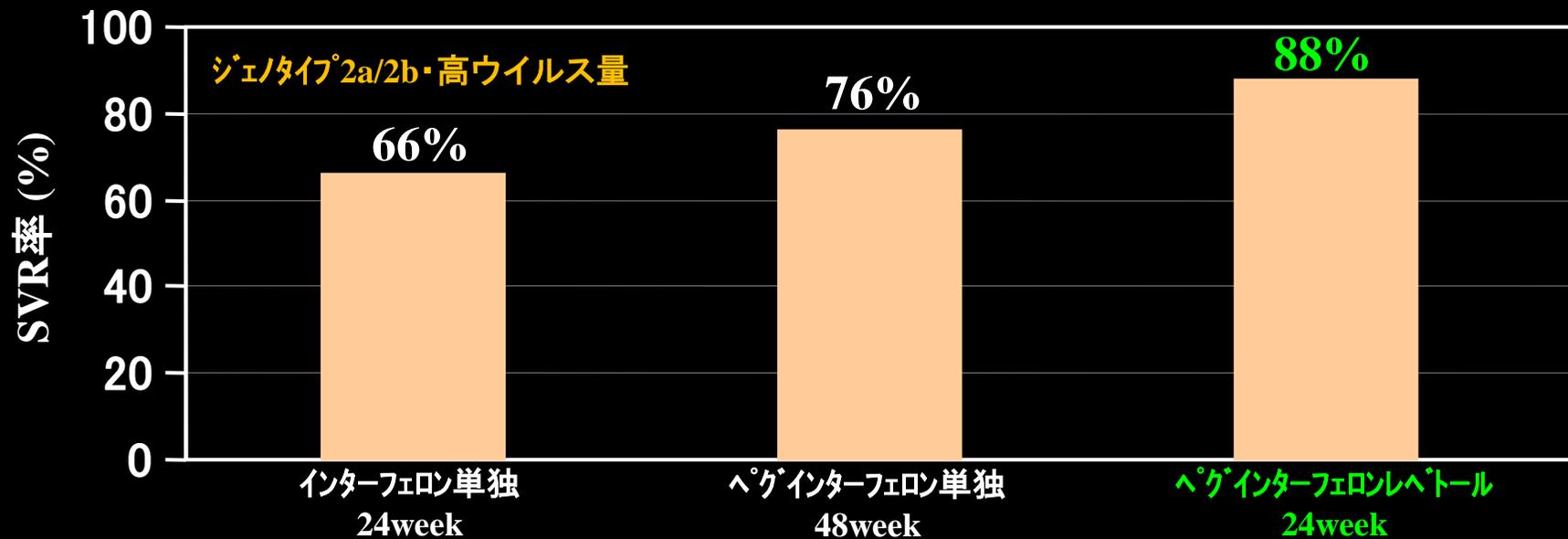
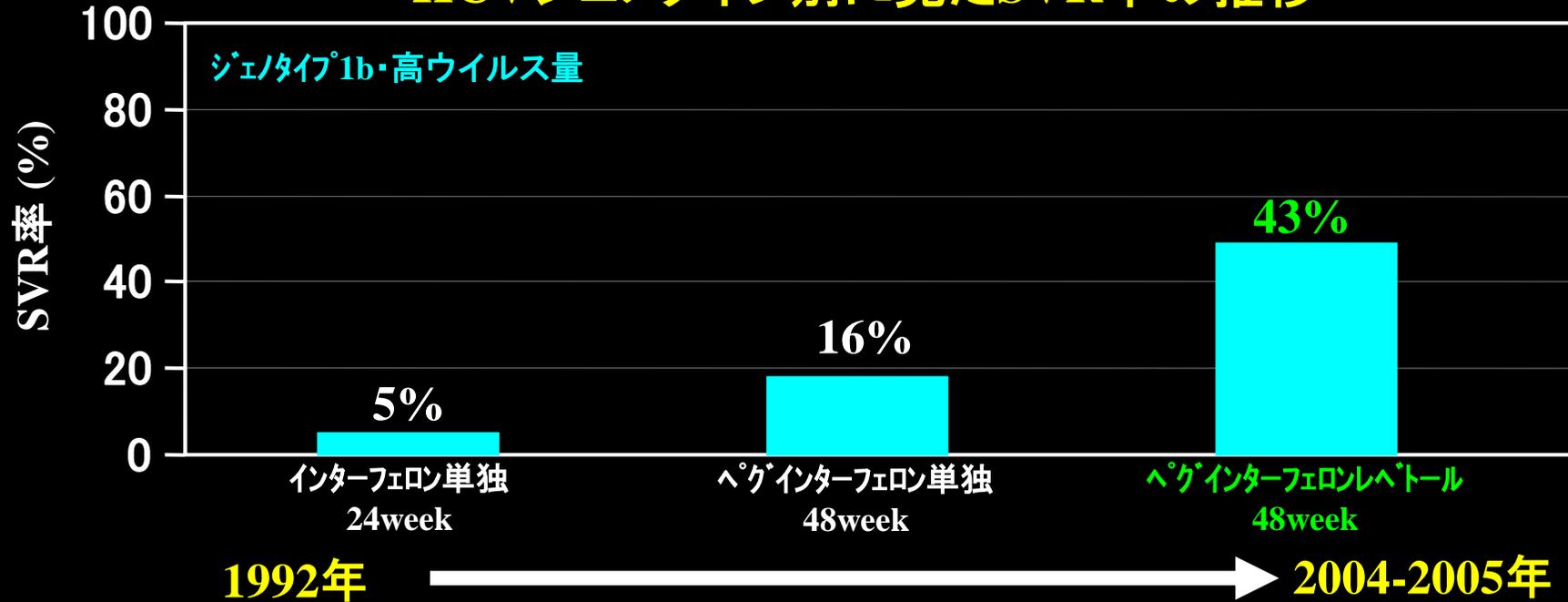
資料 2

# 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

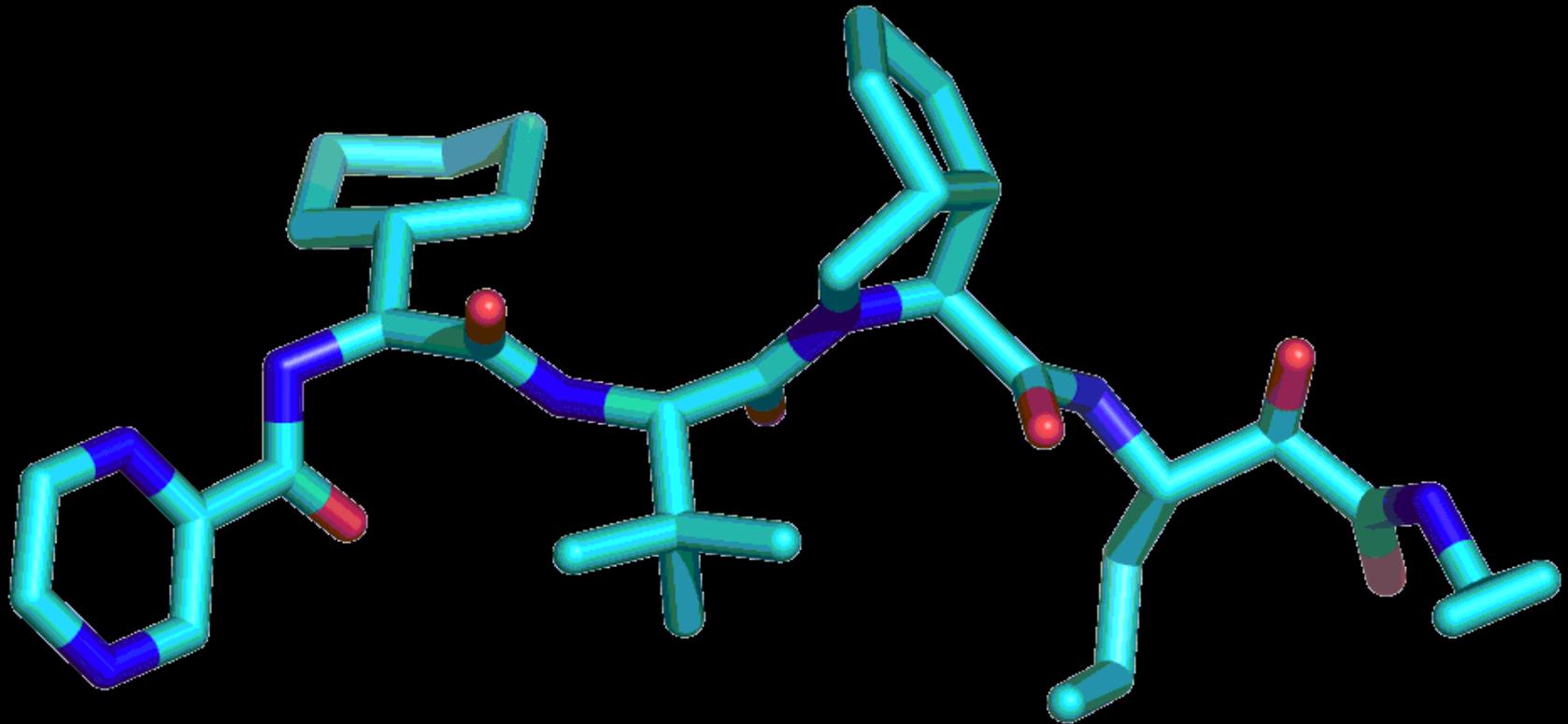
虎の門病院肝臓センター

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

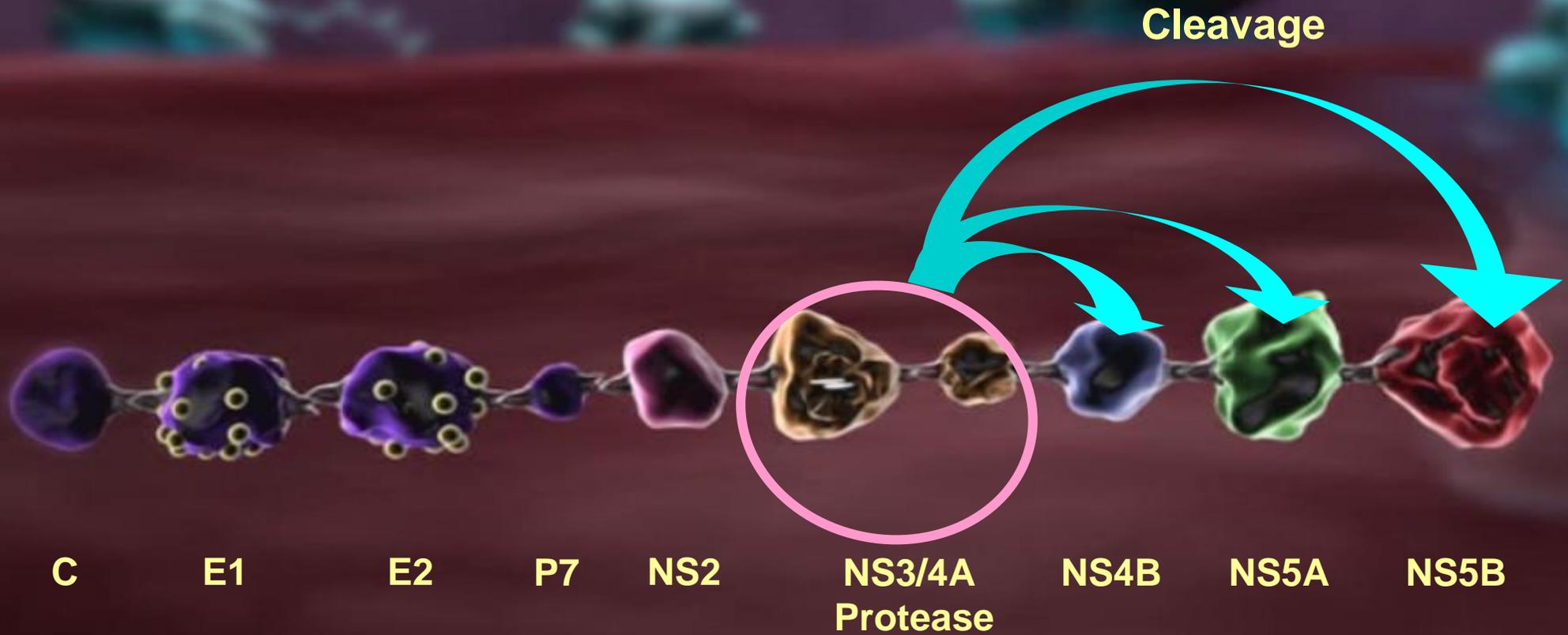


Telaprevir (MP-424/テラビック)  
*NS3-4A* プロテアーゼ阻害剤

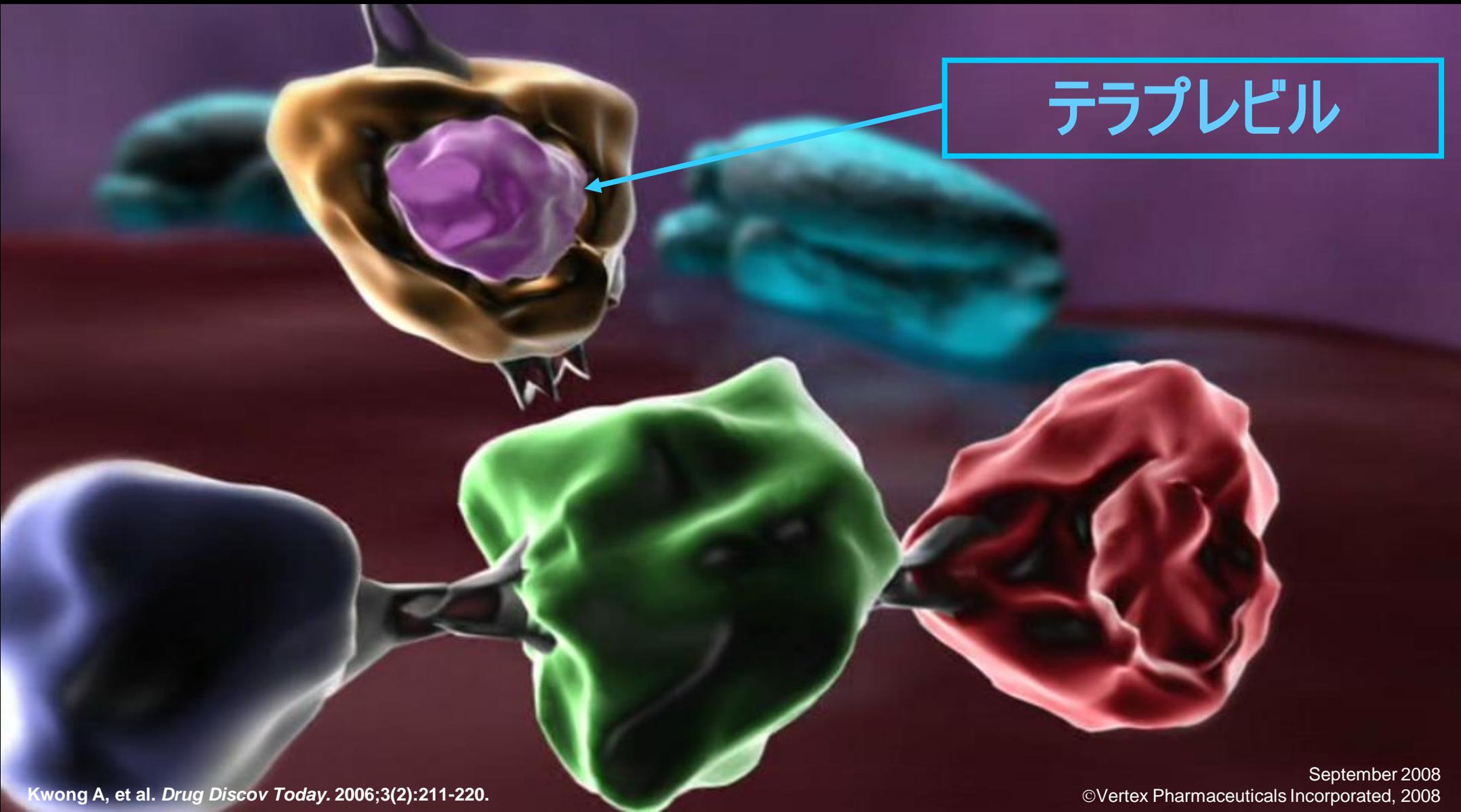


Mol. Wt.: 679.85

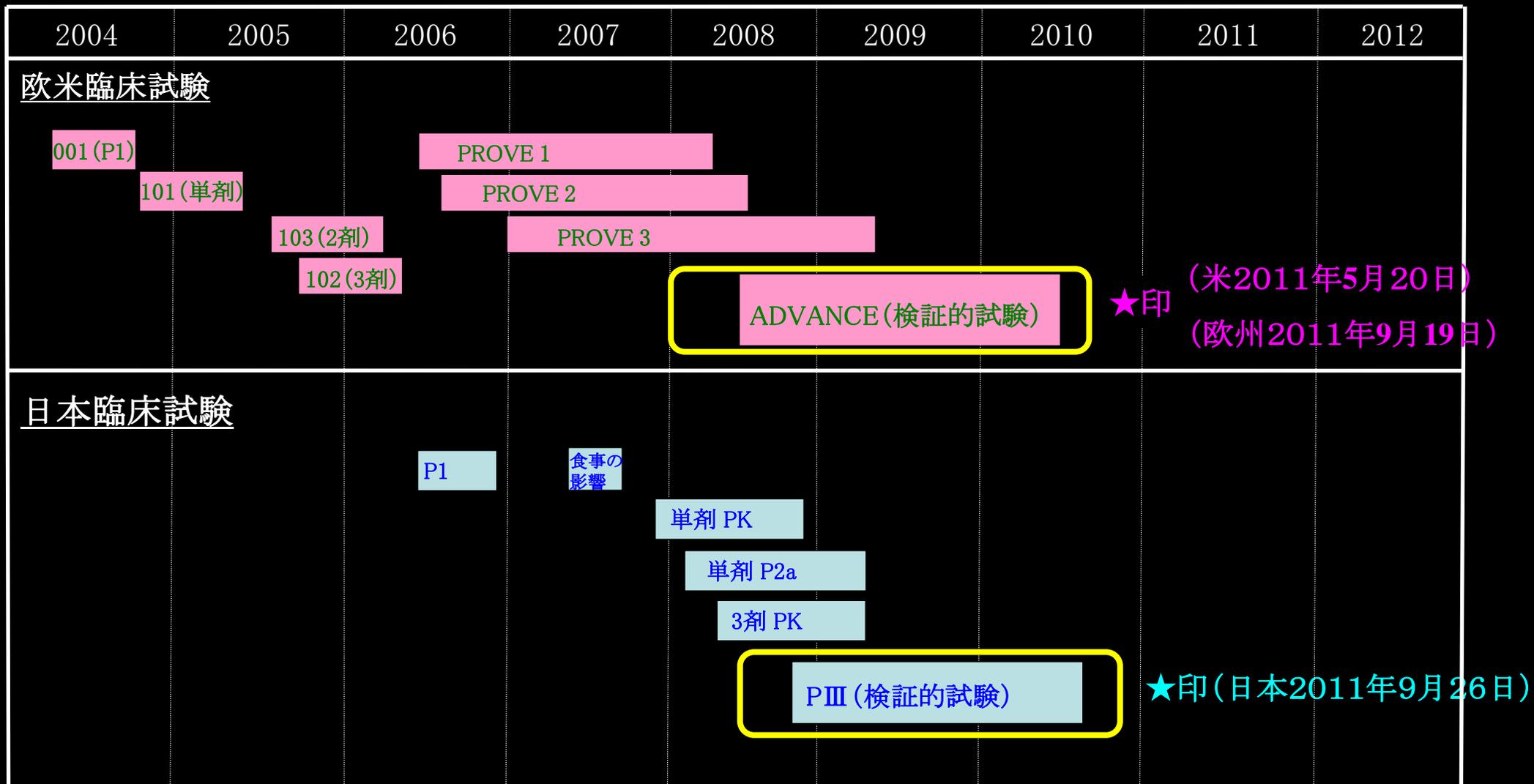
# HCVポリ蛋白質のプロセッシング



# 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		

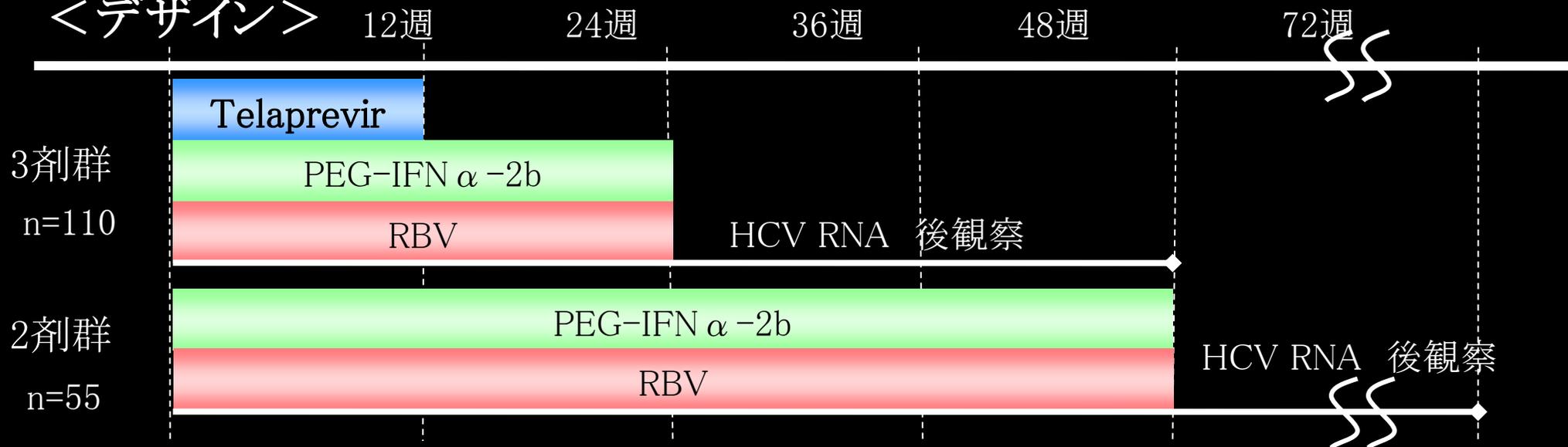
# 国内 初回治療例試験 デザイン

C型慢性肝炎(初回治療例)を対象としたTelaprevirの検証的試験

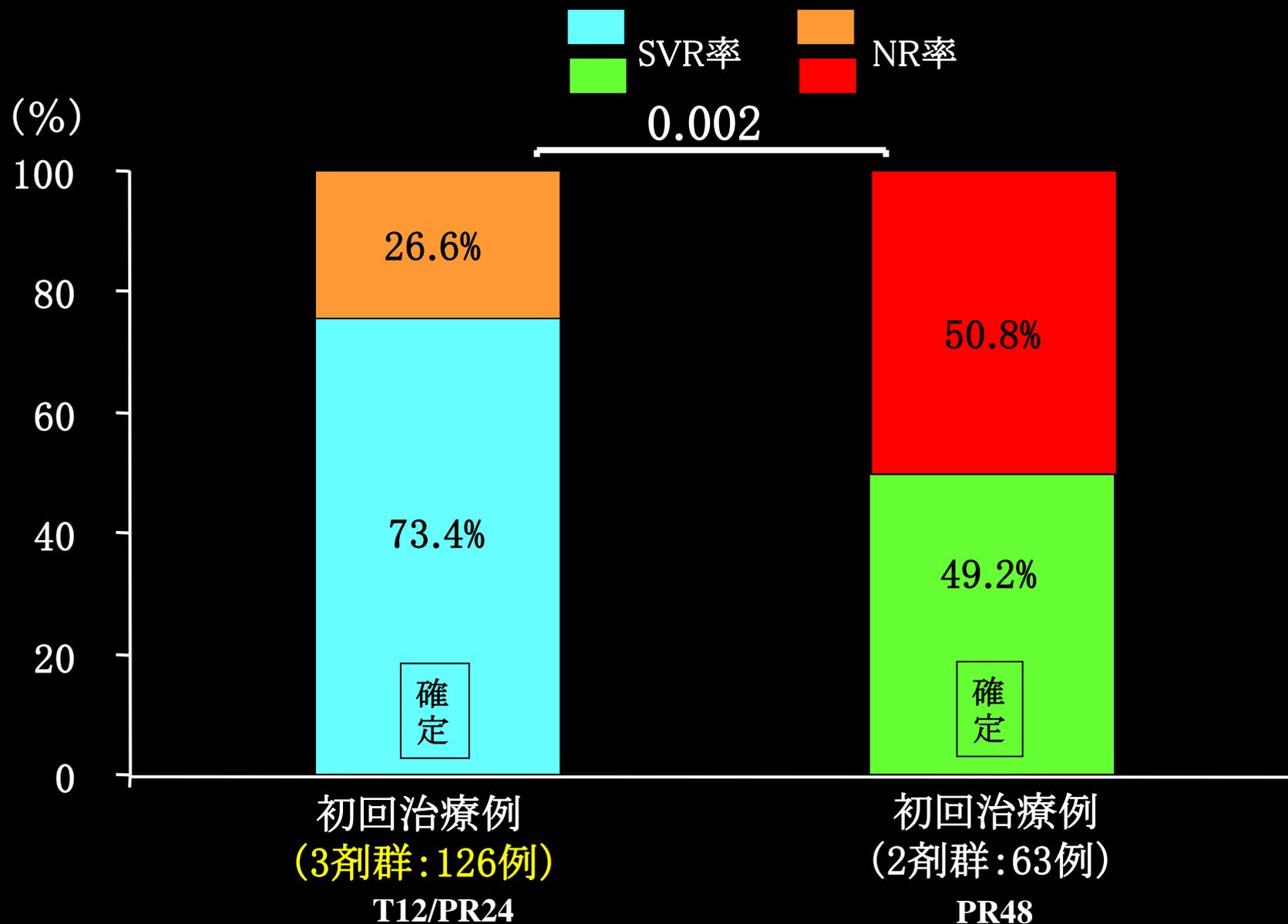
## <対象患者>

- 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>

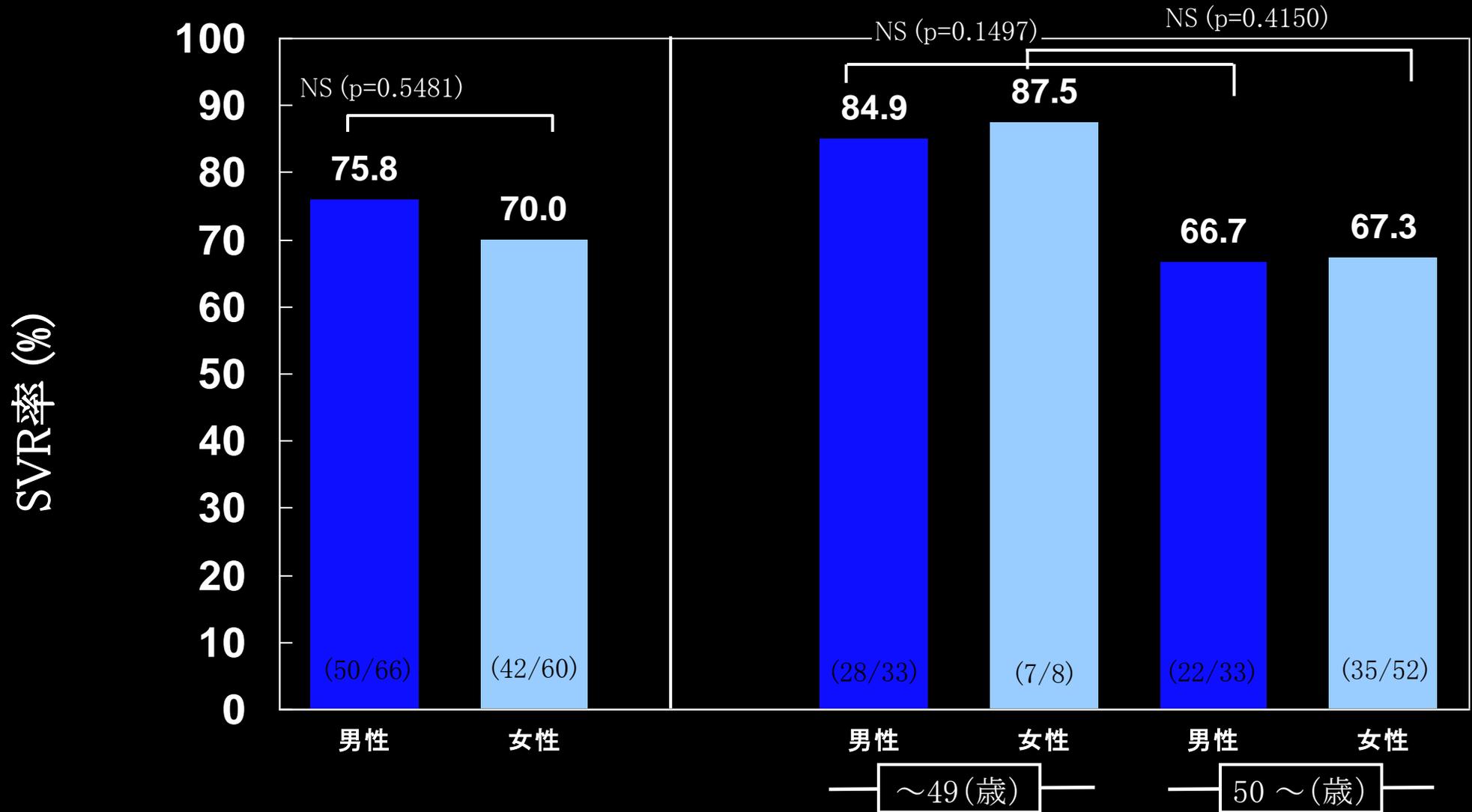


# Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 3者併用療法の全国成績



# SVR 率(性別・年齢別)

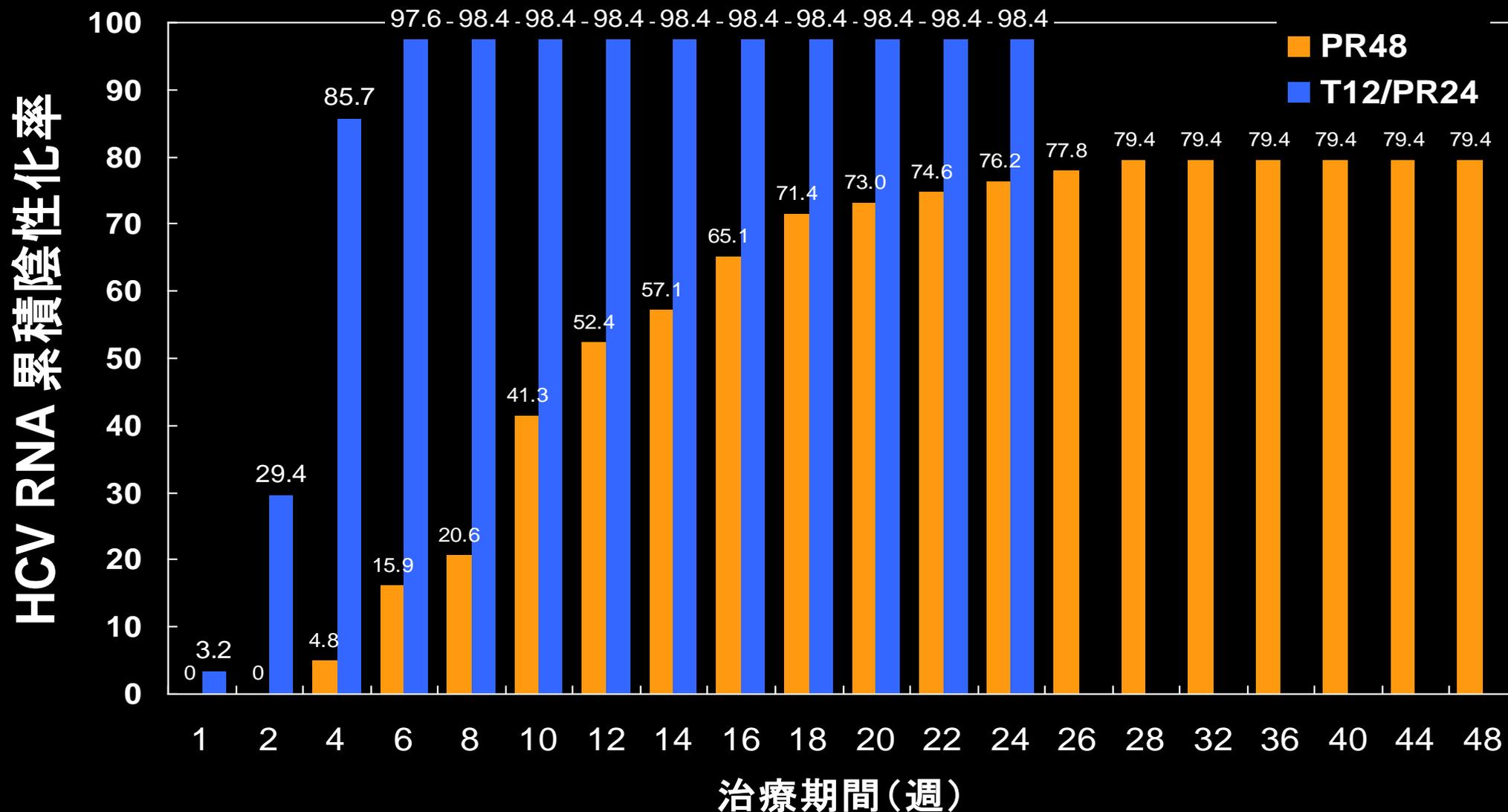
初回治療例



T12/PR24

# HCV RNA累積陰性化率

初回治療例

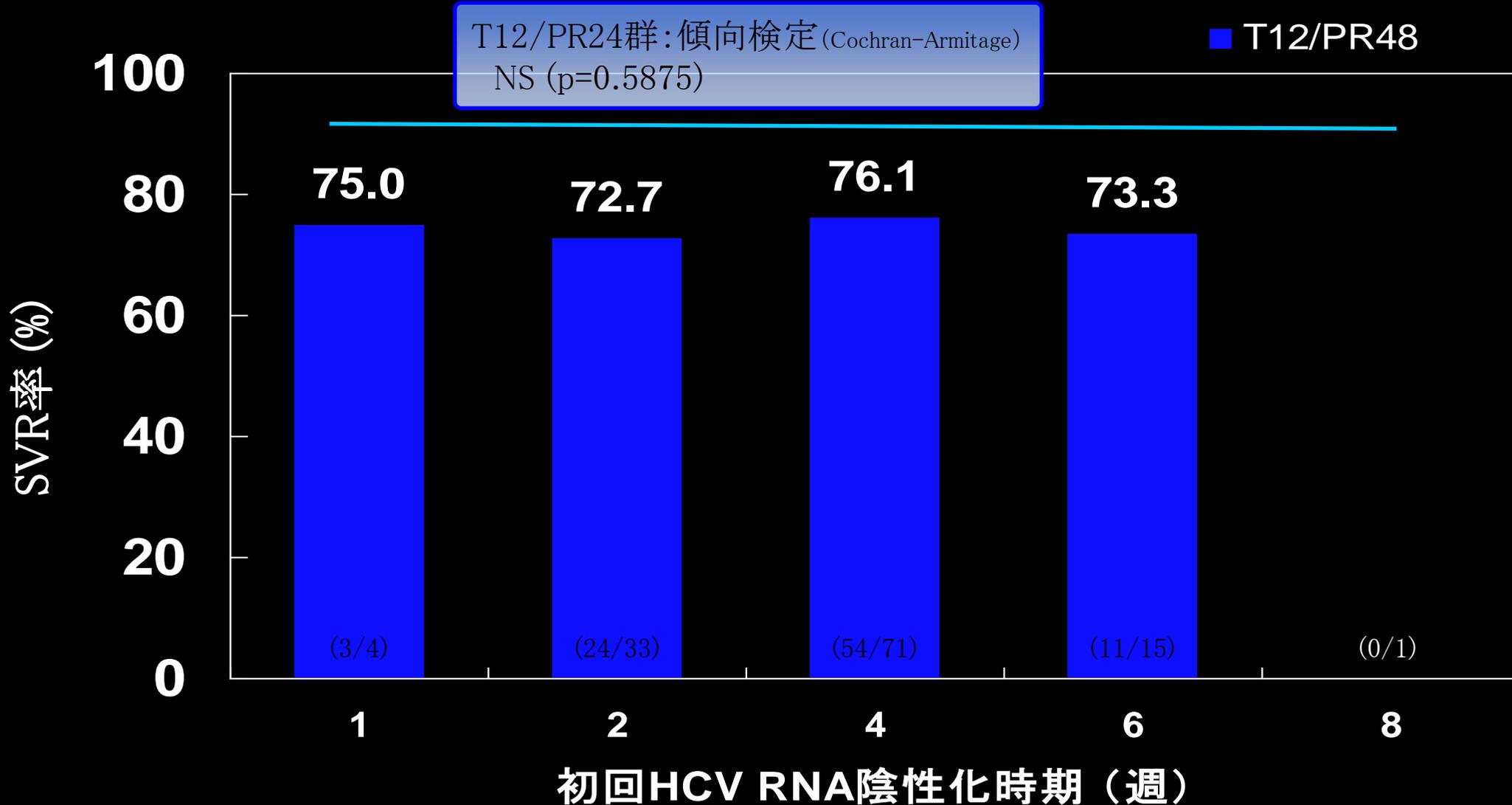


T: Telaprevir (MP-424)、P: Peg-IFN、R: Ribavirin

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

# SVR 率(初回HCV RNA陰性化時期別)

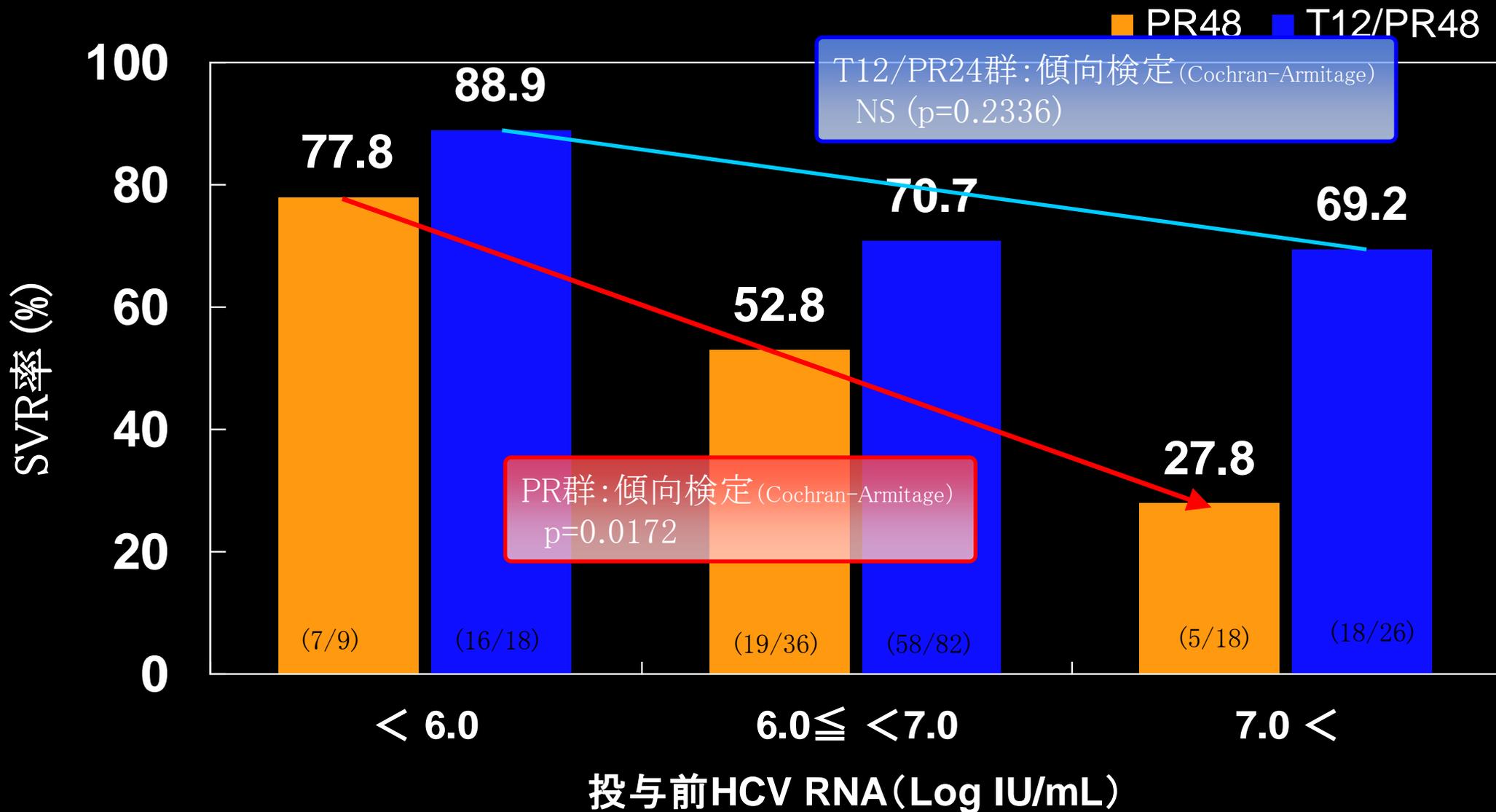
初回治療例



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

# SVR 率(投与前HCV RNA量別)

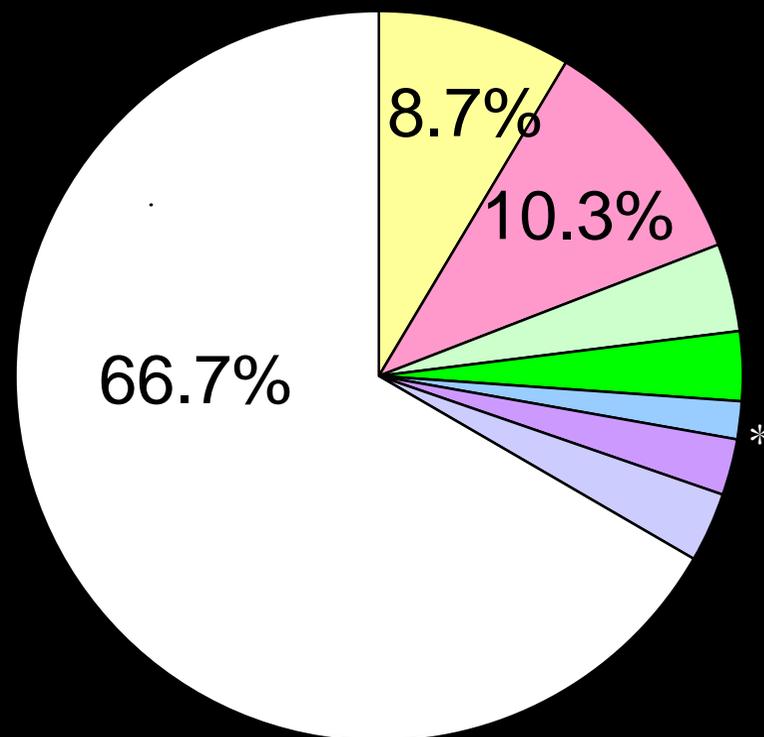
初回治療例



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
- ヘモグロビン減少
- 嘔気・嘔吐
- 食欲不振
- うつ症状
- 患者希望
- その他\*
- MP-424投与完遂

※その他の内訳

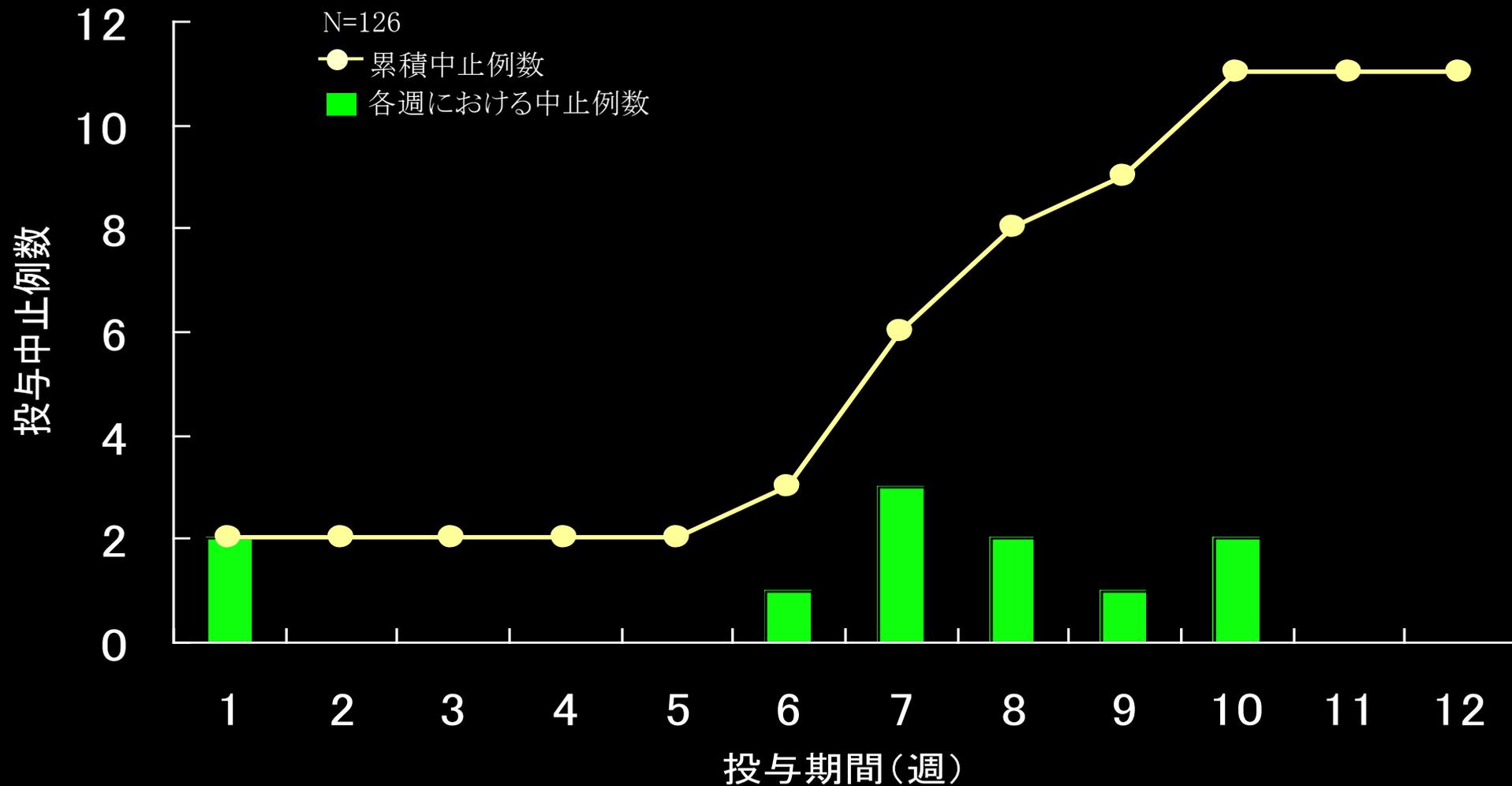
<初回治療例試験>

直接ビリルビン値上昇、  
汎血球減少症、咽頭炎、  
血小板数減少

\*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

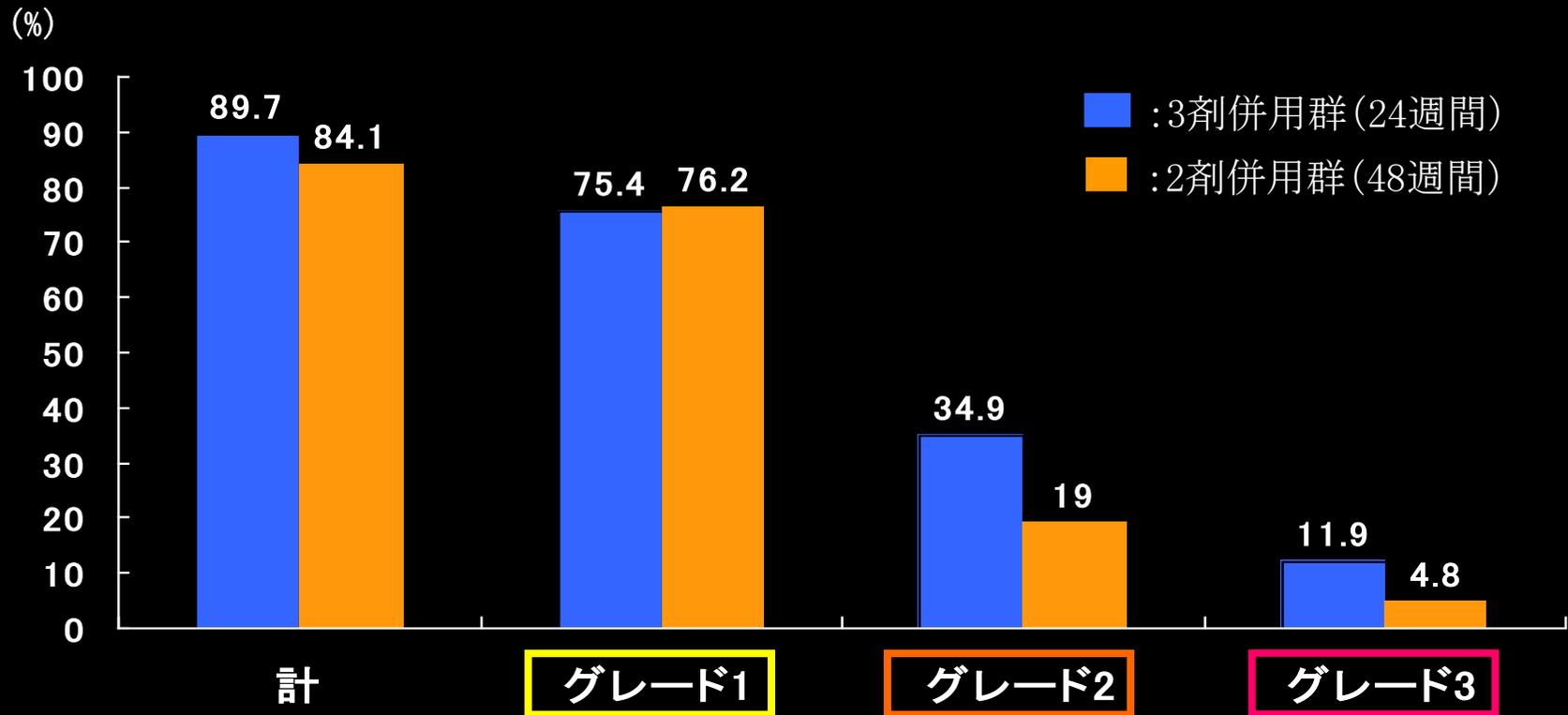
# 皮膚症状発現に伴う投与時期別中止例数

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】

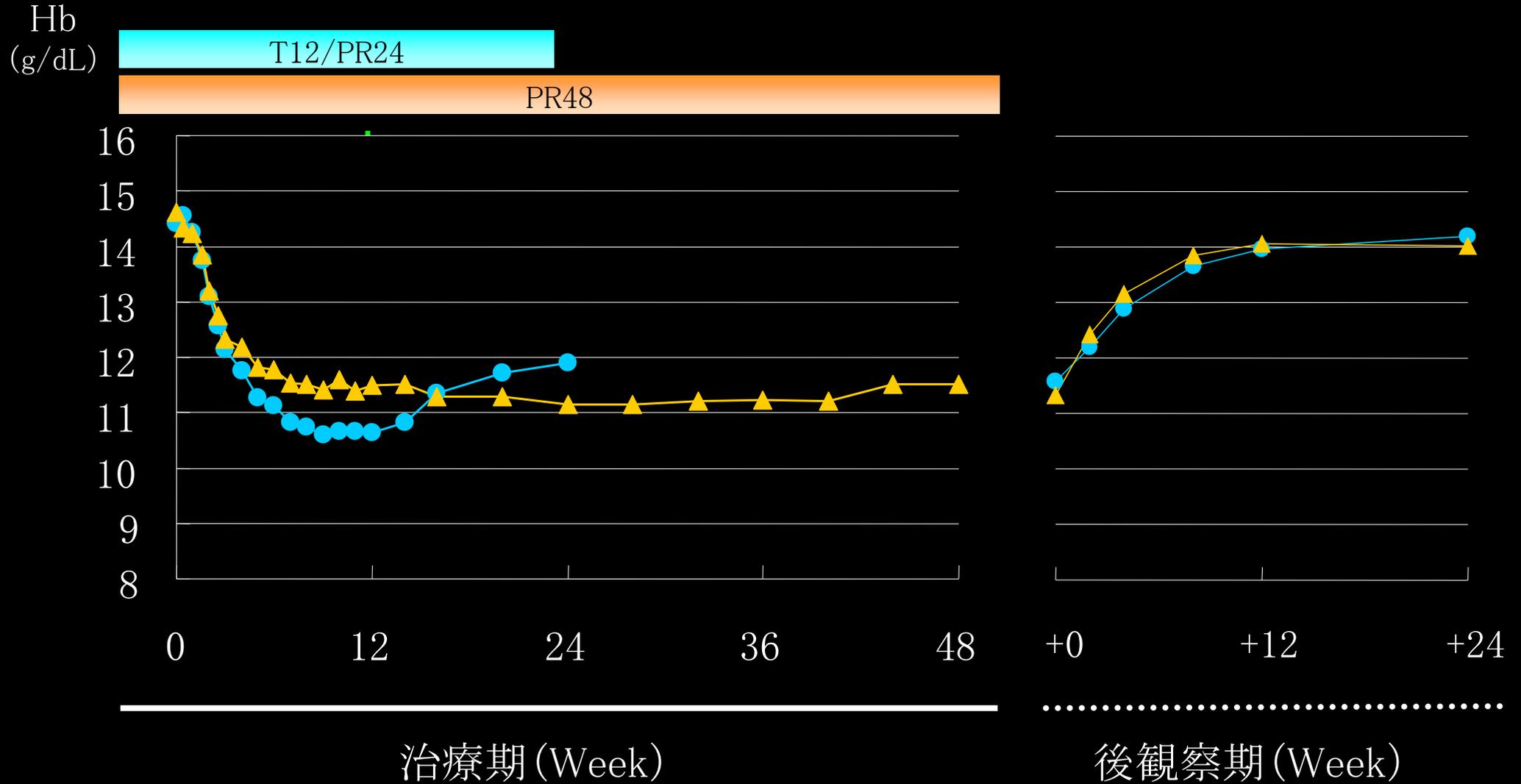
グレード1: 体表面積の50%以下(限局性)

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



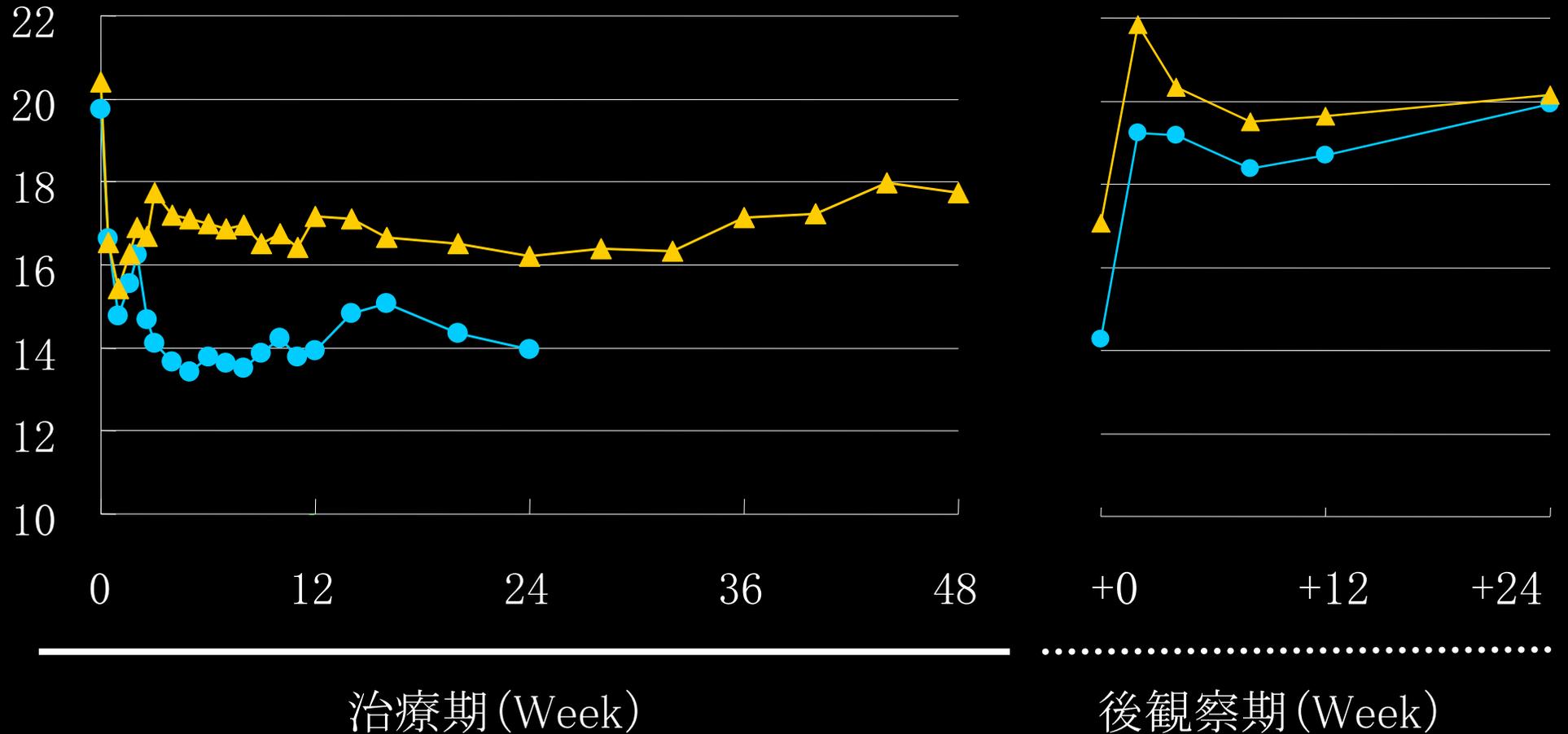
# 血小板数推移

初回治療例

Plt  
( $\times 10^5$   
/mm<sup>3</sup>)

T12/PR24

PR48

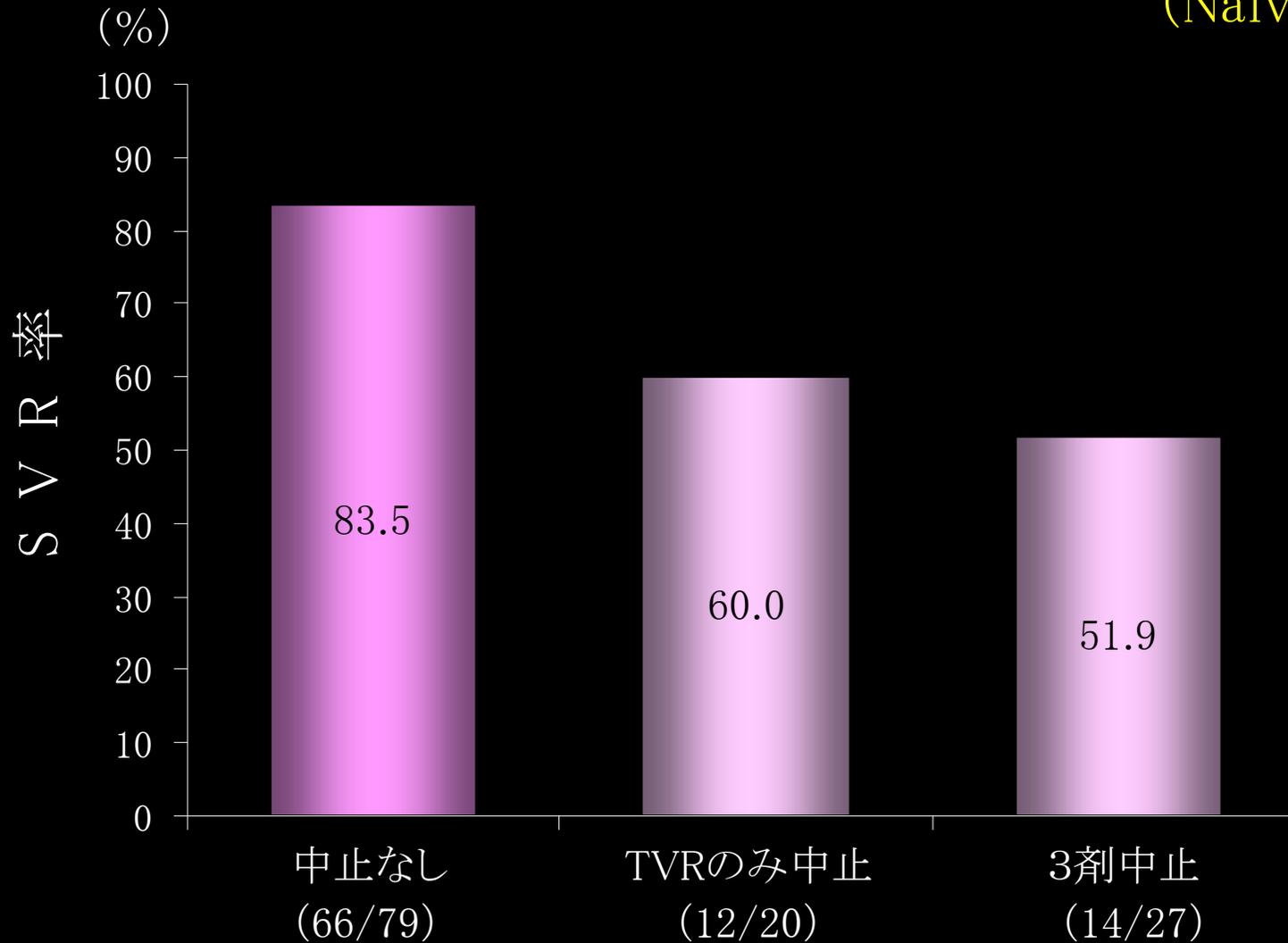


血小板数減少による中止:

3剤併用群 2例

# 治験薬投与中止の有無別SVR率

(Naïve n=126)



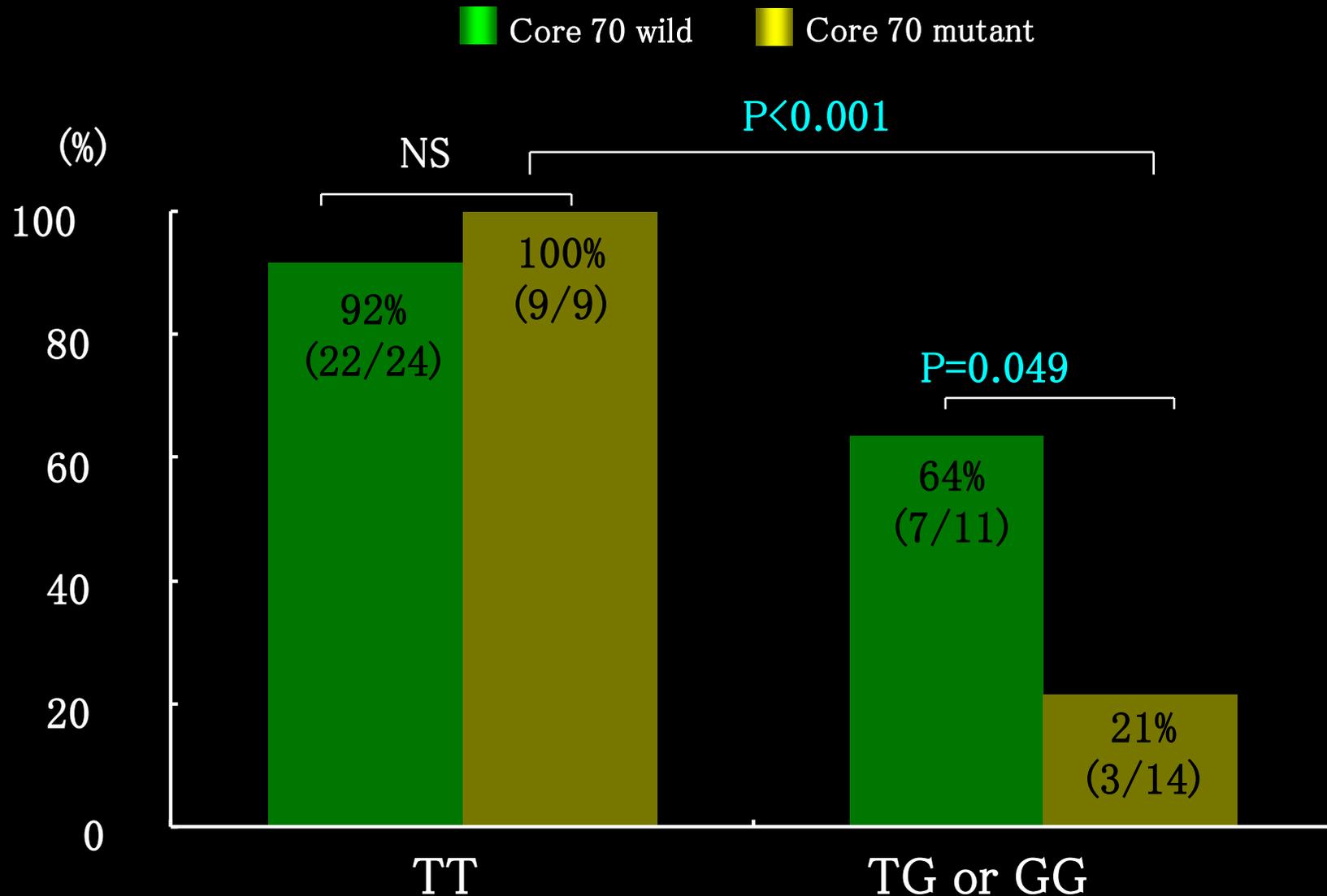
IL-28BのSNPあるいはCore変異からみた  
Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の効果

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

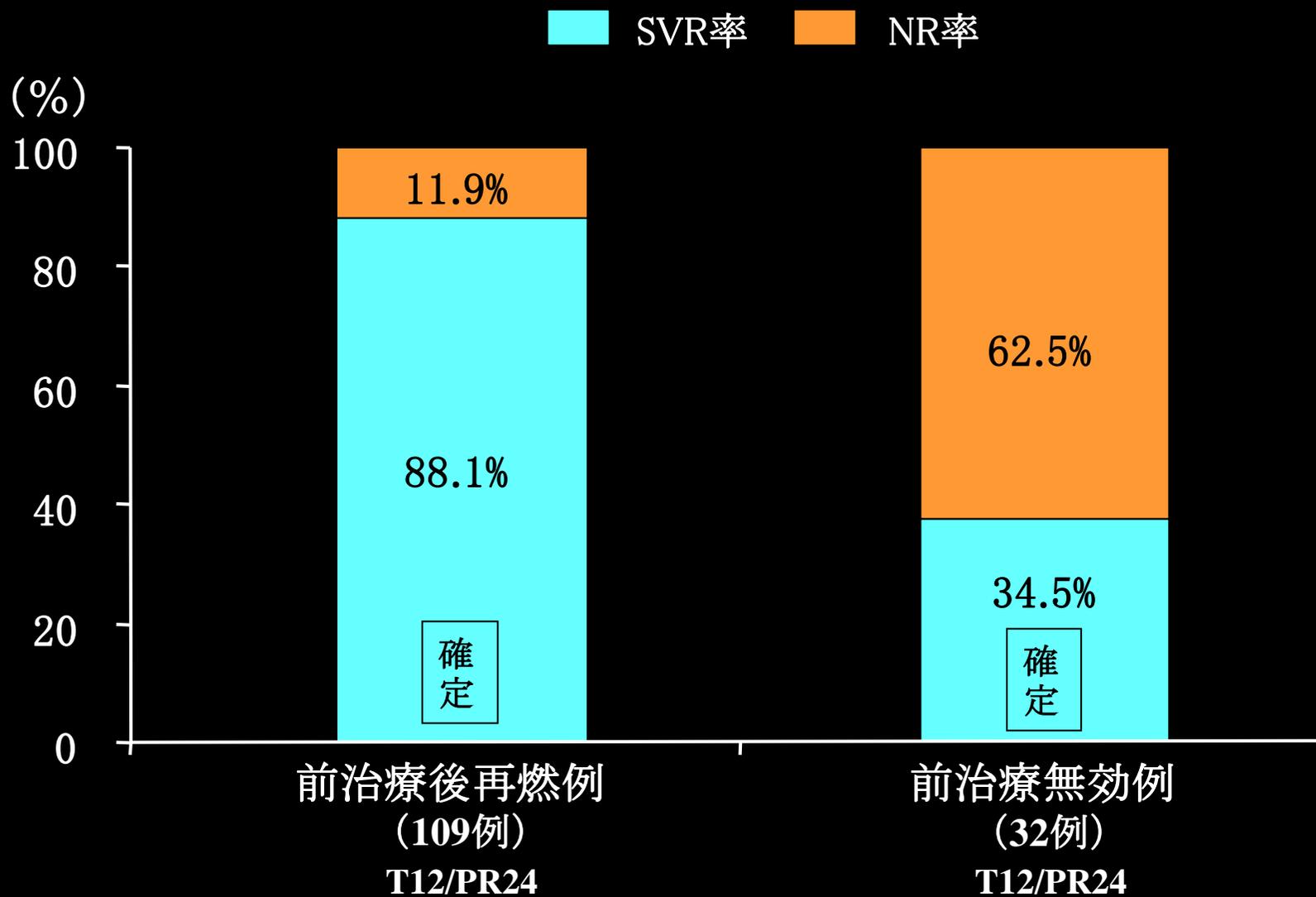
Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
rs8099917 genotype	1: TG+GG	1	<0.001
	2: TT	10.7 (3.17-35.9)	
Substitution of aa70	1: Gln70 (His70)	1	0.028
	2: Arg70	3.94 (1.16-13.3)	

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

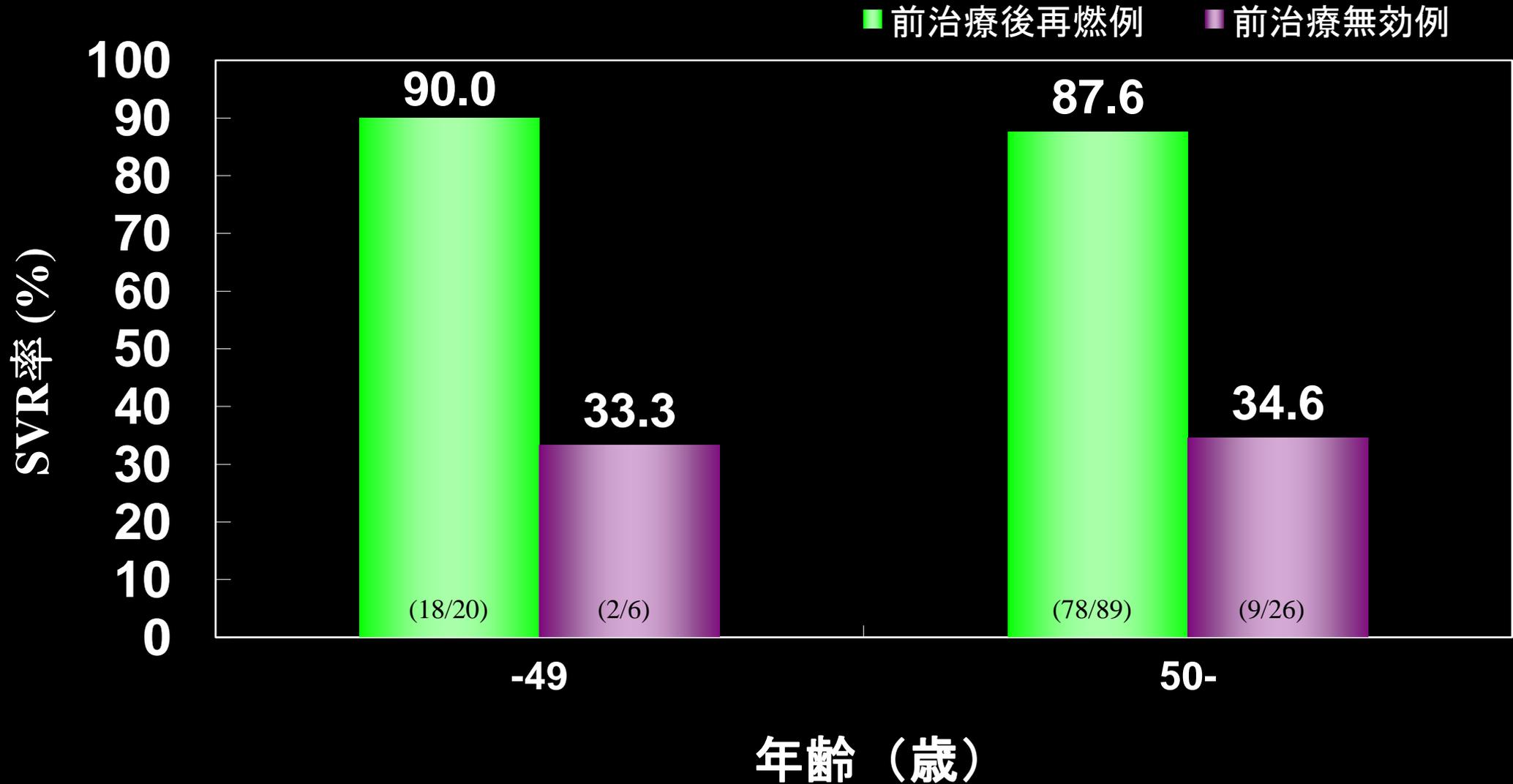
試験(予定症例数)	実施症例数		
初回治療例 3剤群:110例 2剤群:55例	189例	3剤	126例
		2剤	63例
前治療後再燃例 100例	109例		
前治療無効例 30例	32例		

# 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 (年齡別)

再燃例・無効例



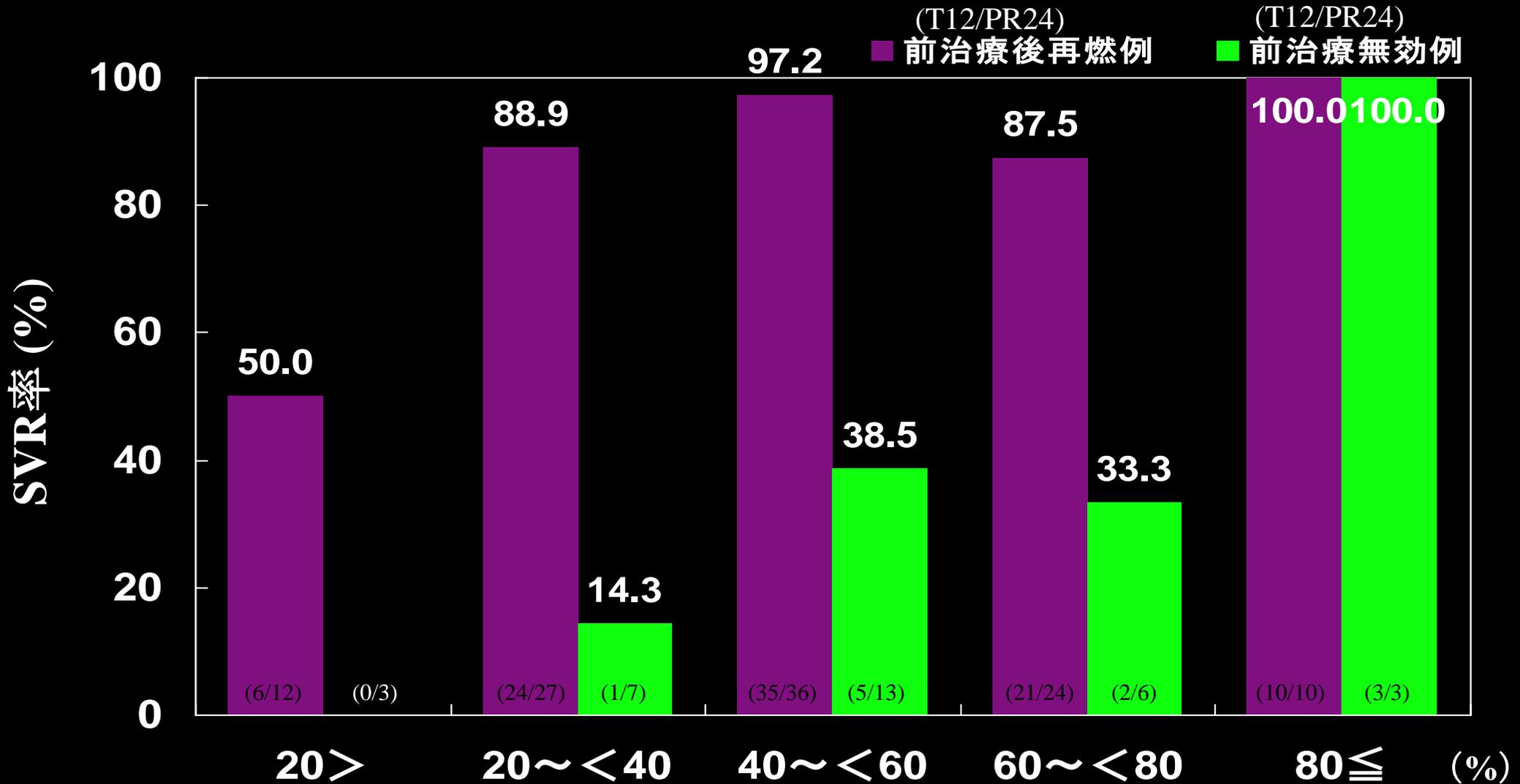
T12/PR24

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

