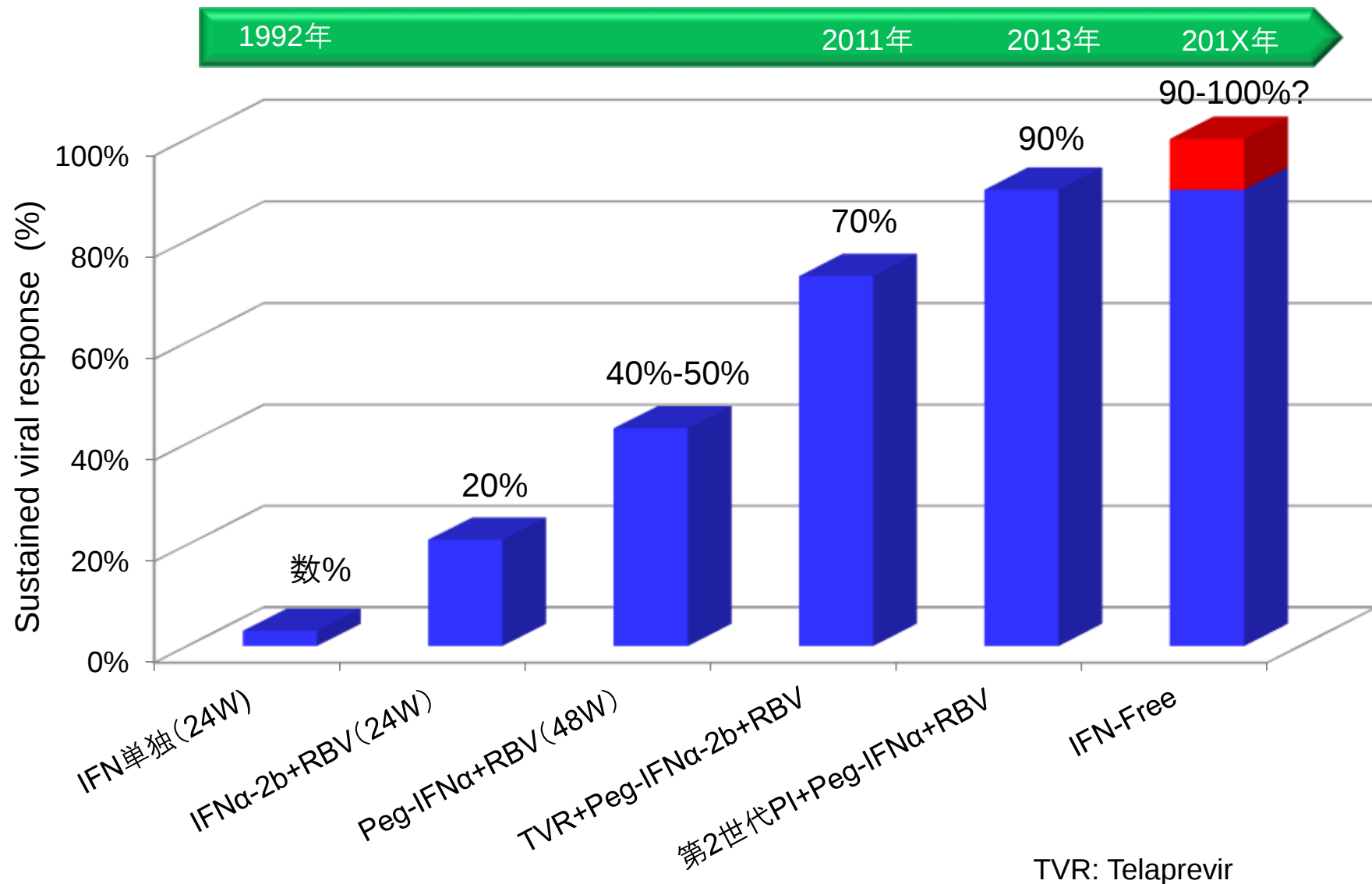


これからのC型肝炎治療

関西労災病院病院長
林 紀夫

ドロミテ

C型肝炎治療の変遷 (ジェノタイプ1型 高ウイルス量)



C型肝炎のDAA製剤一覧

From "EASL 2014" presentations

NS3/4A
プロテアーゼ
阻害薬 (10DAAs)

NS5A 阻害薬
(7DAAs)

NS5B ポリメラーゼ阻害薬

核酸型
(4DAAs)

非核酸型
(6DAAs)

Boceprevir

Telaprevir

Simeprevir
(TMC435)

Asunaprevir
(BMS-650032)

Vaniprevir
(MK-7009)

ABT-450

MK-5172

GS-9451

GS-9256

Daclatasvir
(BMS-790052)

Ledipasvir
(GS-5885)

Ombitasvir
(ABT-267)

MK-8742

GS-5816

PPI-668

Samatasvir
(IDX719)

Sofosbuvir
(GS-7977)

Mericitabine
(RG7128)

VX-135

IDX21437

BMS-791325

Deleobuvir
(BI 207127)

Dasabuvir
(ABT-333)

GS-9669

Tegobuvir
(GS-9190)
GSK2878175

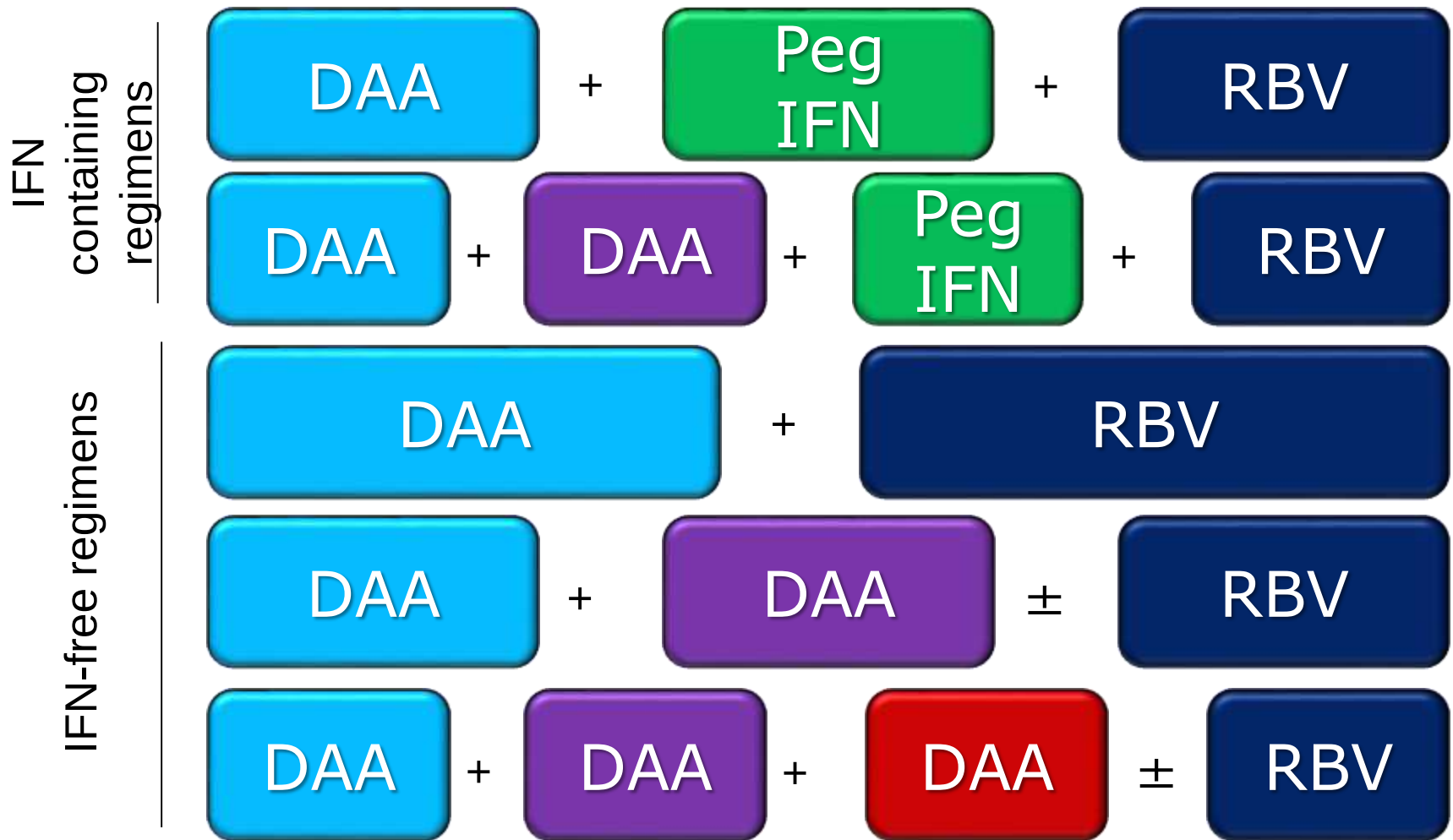
日本発売中/ 申請中
日本開発中/ 開発予定



DAAs=Direct Acting Antivirals

J Hepatol 2014; 60(1) suppl: S1-S598

C型肝炎の将来の治療戦略



日本で開発中のDAAs, genotype1

日本:SVR率

海外:SVR率

DAA/PEG-IFN/RBV

MSD

Vaniprevir 84%

Janssen

Simeprevir 89%

Boehringer Ingelheim

Faldaprevir 85%

2013

2014

2015

2016~

IFN free
RBV free

BMS

Asunaprevir 85%
Daclatasvir

NS5A変異;41%
IFN不適例;87%
無効例 ;80.5%

Gilead

Ledipasvir 100%
Sofosbuvir

ION-1, GT1b
日本 phase 3

BMS

ASV/DCV 92%
BMS-791325

GT1a main

MSD C-WORTHy, GT1b

MK-5172 99-100%
MK-8142

AbbVie

ABT-450r 97%
Ombitasvir

Phase 2

Telaprevir : Kumada H et al. J Hepatol 2012;56:78-84.

Simeprevir : Hayashi N et al. J Hepatol 2014, in press

Vaniprevir : 林 紀夫ほか. 肝臓 2014; 55 suppl.(1): A35

Faldaprevir: 西口修平ほか. 肝臓 2013; 54 suppl.(1): A408

DCV/ASV: Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091

LDV/SOF: Afdhal N et al. NEJM 2014;370:1889-98

ABT: Chayama K et al. Hepatol Int 2014; 8: S168-169

BMS-791325: Everson GT et al. AASLD 2013, Late breaker-oral #1

MK-5172/-8142: Lawitz E et al. Hepatology 2013;58(4):244-255A, J Hepatol 2014;60:S25-26

参考資料: Clinical Trials Gov.

日本で開発中のDAAs, genotype2

SVR率

DAA/PEG-IFN/RBV

Tanabe Mitsubishi

Telaprevir

85%

再燃 88%
無効 50%

2013

2014

2015

2016~

IFN free
RBV free

Gilead

Sofosbuvir
RBV

97%

初回 98%
再治療 95%

DAA/ PEG-IFN/ RBV併用療法



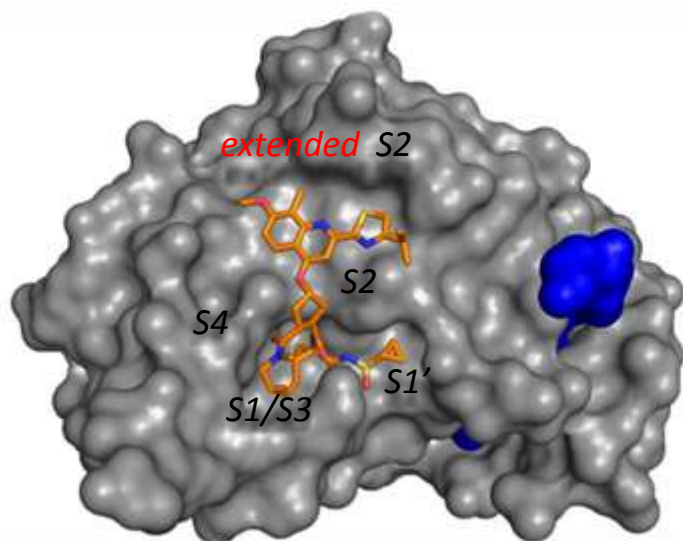
NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬

Telaprevir
Simeprevir
Vaniprevir

核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害薬

Sofosbuvir

ソブリアード (Simeprevir)



In vitro profile

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

- 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

¹Hayashi et al/ Poster P-41 presented at JDDW 2011

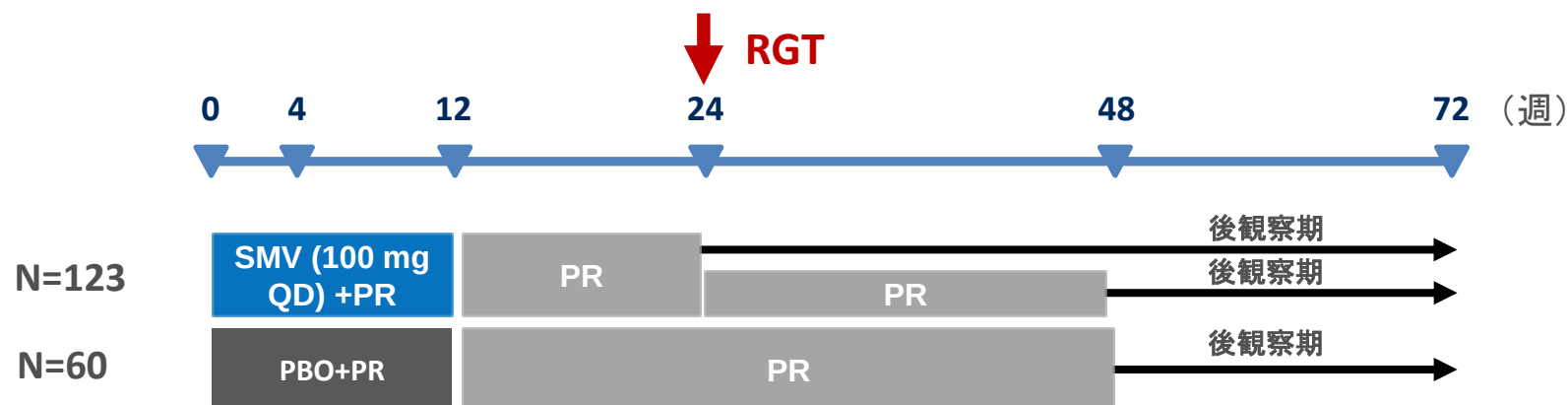
²Reesink HW et al/ Gastroenterology 2010;138:913-921

³Moreno C et al/ J Hepatology 2012;56:1247-53

⁴Fried MW et al/ Oral presentation at AASLD 2011

⁵Zeuzem S et al/ Poster LB-2998 presented at EASL 2011

国内第3相臨床試験 (CONCERTO-1)

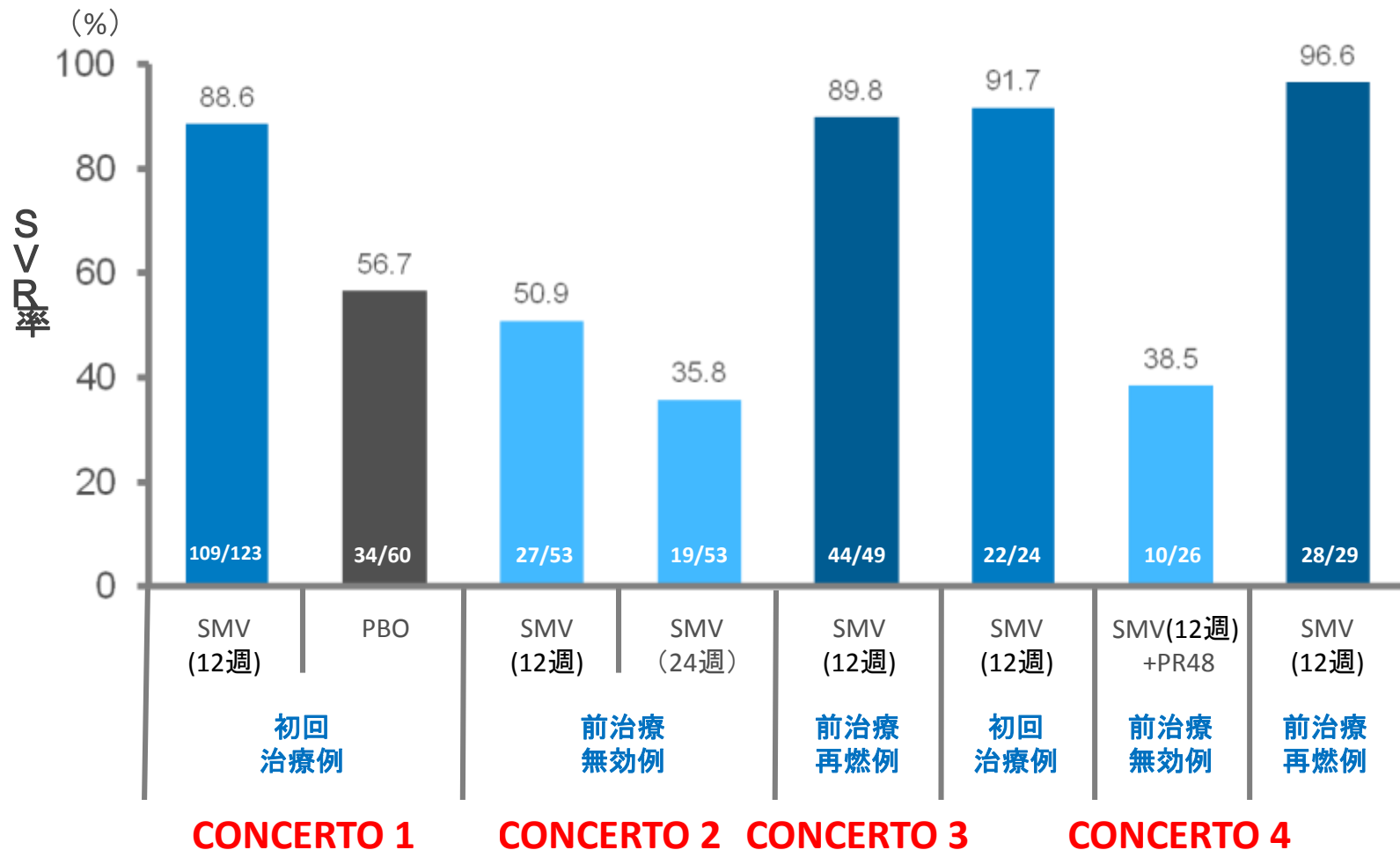


- 割付け比: 2:1 (SMV:PBO); 年齢 (65歳未満, 65歳以上), *IL28B* 遺伝子多型で層別割付け
- **RGT: 4週時のHCV RNA が1.2 Log IU/mL未満又は陰性化, 及び12週時のHCV RNAが陰性化の場合, 治療期間は24週間とする。それ以外は48週とする**
- ウイルス学的中止基準: 1) 4週時のHCV RNA > 3.0 Log IU/mL → SMV/PBOのみ中止
2) 36週時のHCV RNA ≥ 1.2 Log IU/mL → PR投与の中止

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)

ソブリアード(Simeprevir)の国内第Ⅲ相臨床試験の 著効率(SVR24)



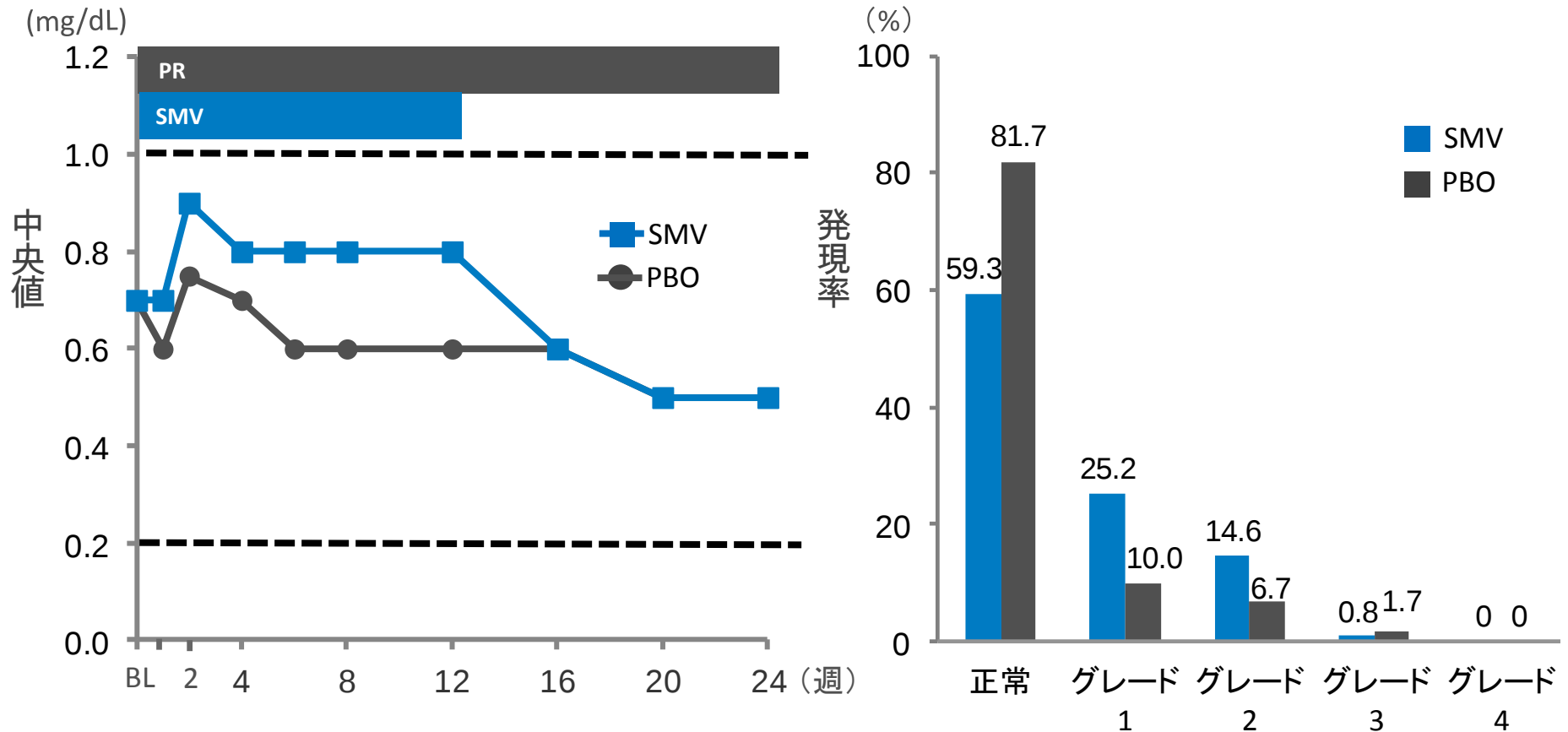
主な有害事象 (CONCERTO-1)

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

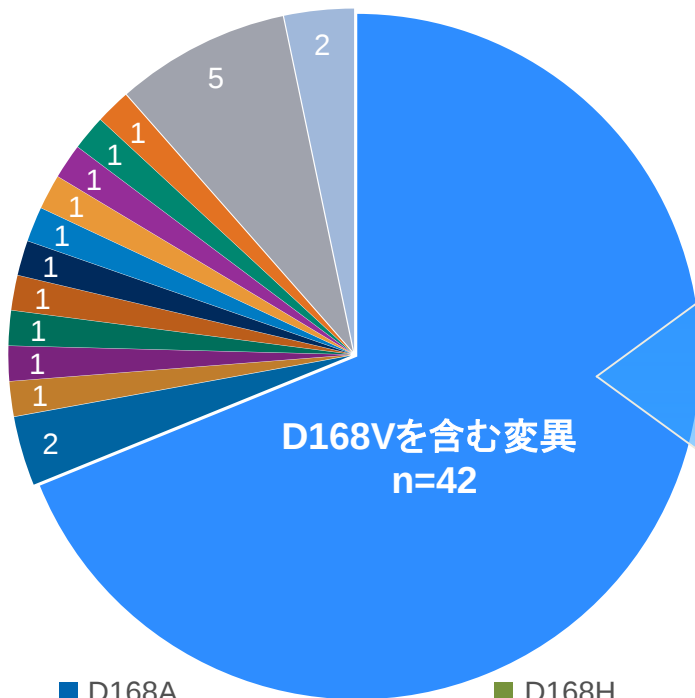
総ビリルビン値の変化 (CONCERTO-1)



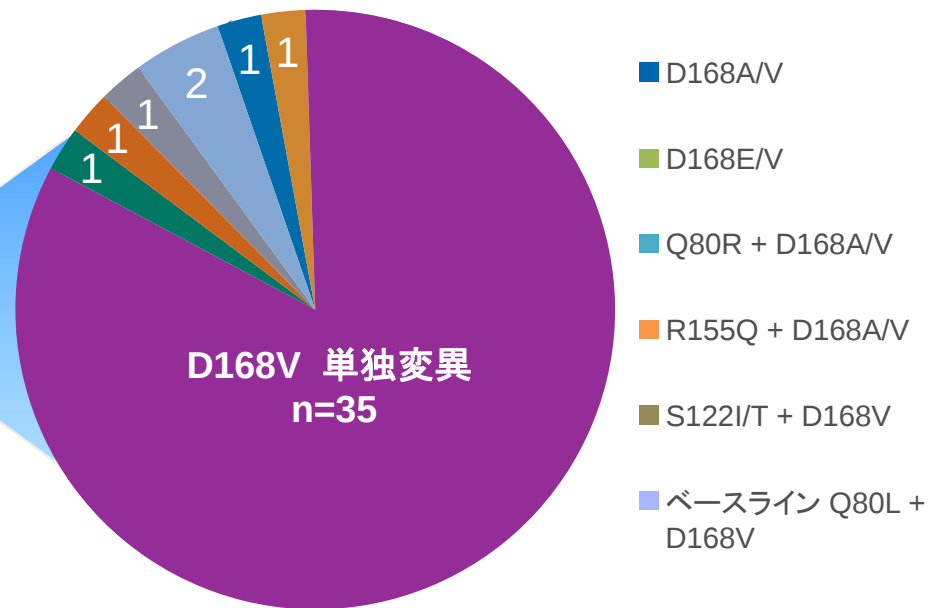
- SMV群において、その他の肝機能検査値 (ALT及びAST) の上昇は伴わない
軽度かつ一過性のビリルビン上昇が観察された

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

Failure例におけるNS3プロテアーゼ領域の変異
N=61



D168Vを含む変異
N=42



- 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

SMV/Peg-IFN/RBV併用療法 OLF多施設共同研究

対象： 大阪大学およびOsaka Liver Forum関連施設において、
C型慢性肝疾患に対するSMV/Peg-IFN/RBV療法前向き研究に登録された、
HCV genotype1のC型慢性肝炎(肝硬変)の338例(4月末現在)
初回投与例; HCV-RNA $\geq$ 5Log IU/ml、再治療例; HCV-RNA量は問わない

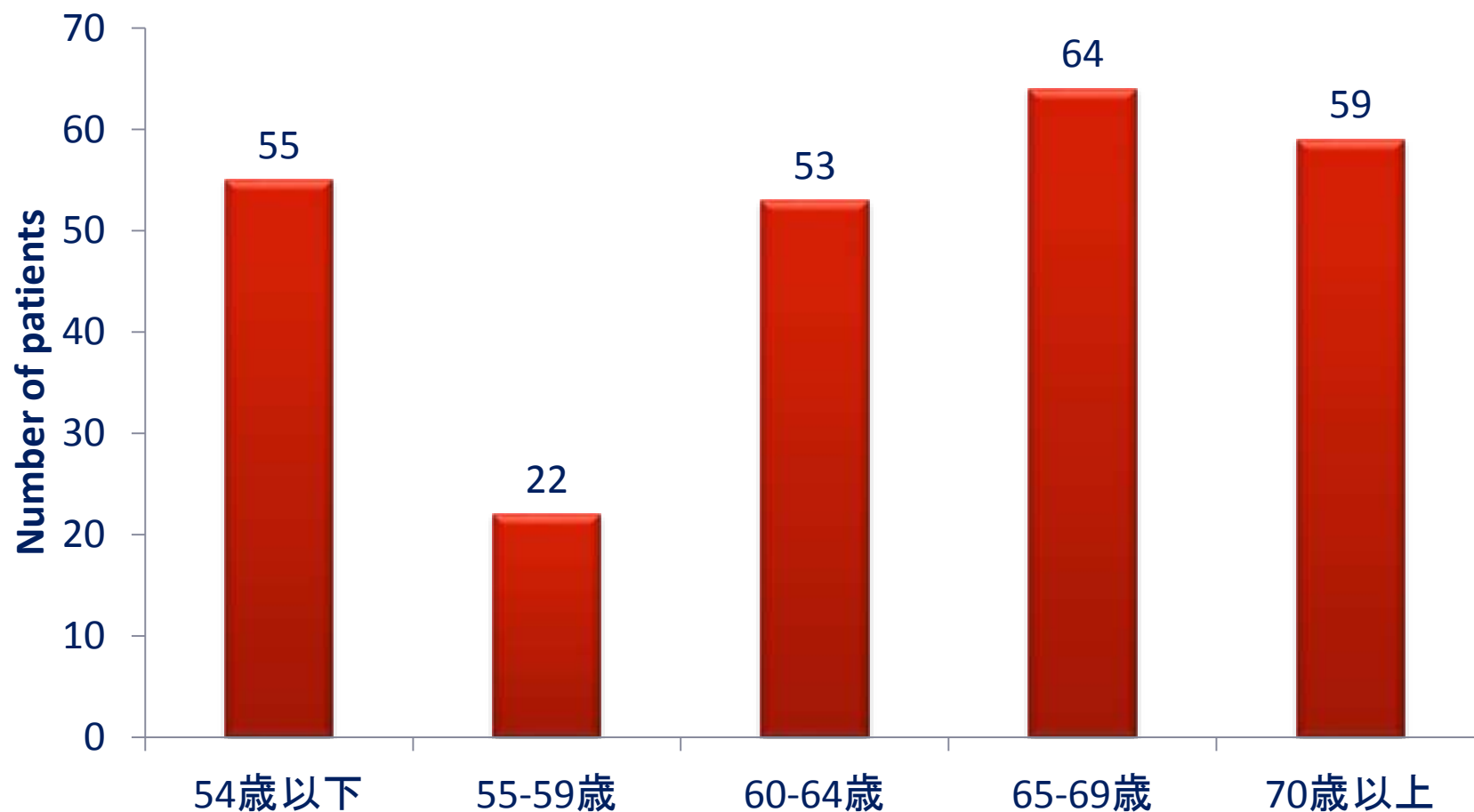
解析対象： 治療開始から4週以上経過した253例

方法： SMV/Peg-IFN/RBV併用療法 24週
PR未治療例; SMV/Peg-IFN α 2b+RBV(ペグイントロン+レベトール)
PR既治療例; SMV/Peg-IFN α 2a+RBV(ペガシス+コペガス)



治療中止基準： HCV-RNA 4w $\geq$ 3Log IU/ml or HCV RNA 12w positive

投与患者の年齢分布



70-74歳: 49例
75-80歳: 10例

治療歴別の治療開始4週時HCV-RNA量別の患者割合と著効率

治療開始4週時HCV-RNA量別の患者割合 ■ ND ■ <1.2(+) ■ ≥1.2

CONCERTO1-4

OLF

Naive

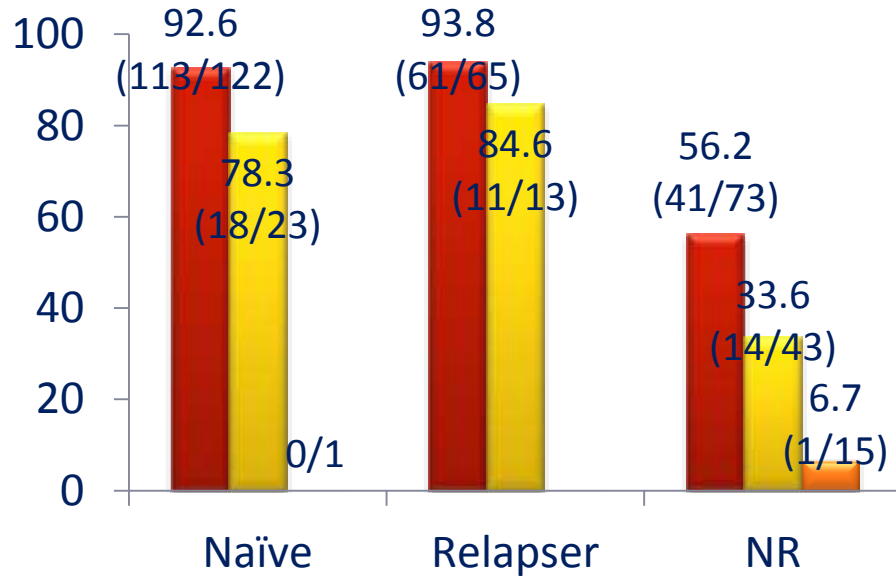
Relapser

NR

Naive

Relapser

NR



予想
SVR

Naïve : 89%
Relapser : 91%
NR : 43%

■ ND ■ <1.2(+) ■ ≥1.2

(Hiramatsu N, et al. APASL 2014)

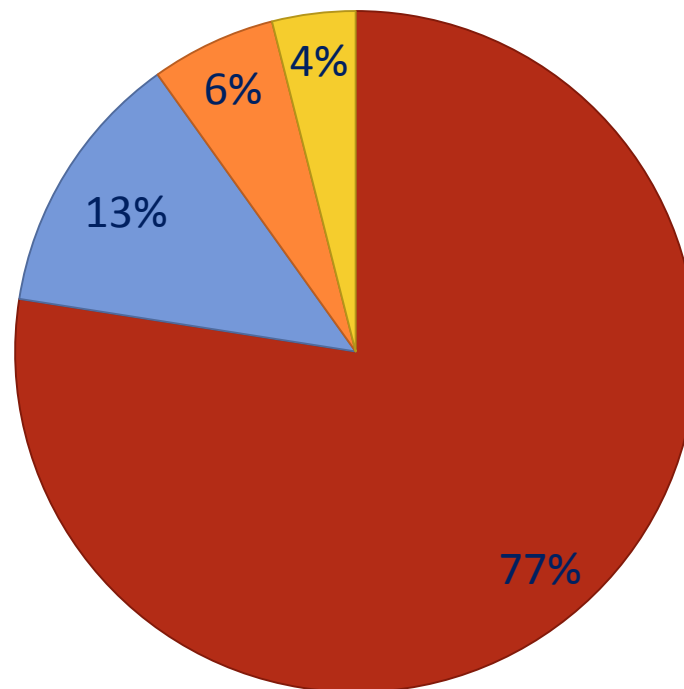
SMV/Peg-IFN/RBV併用療法4週までの副作用出現状況

副作用中止率

65歳未満	2.3% (3/130) 多型紅斑、発疹、発疹
65歳以上	0.8% (1/123) 眼底出血
合計	1.6% (4/253)

ビリルビン上昇

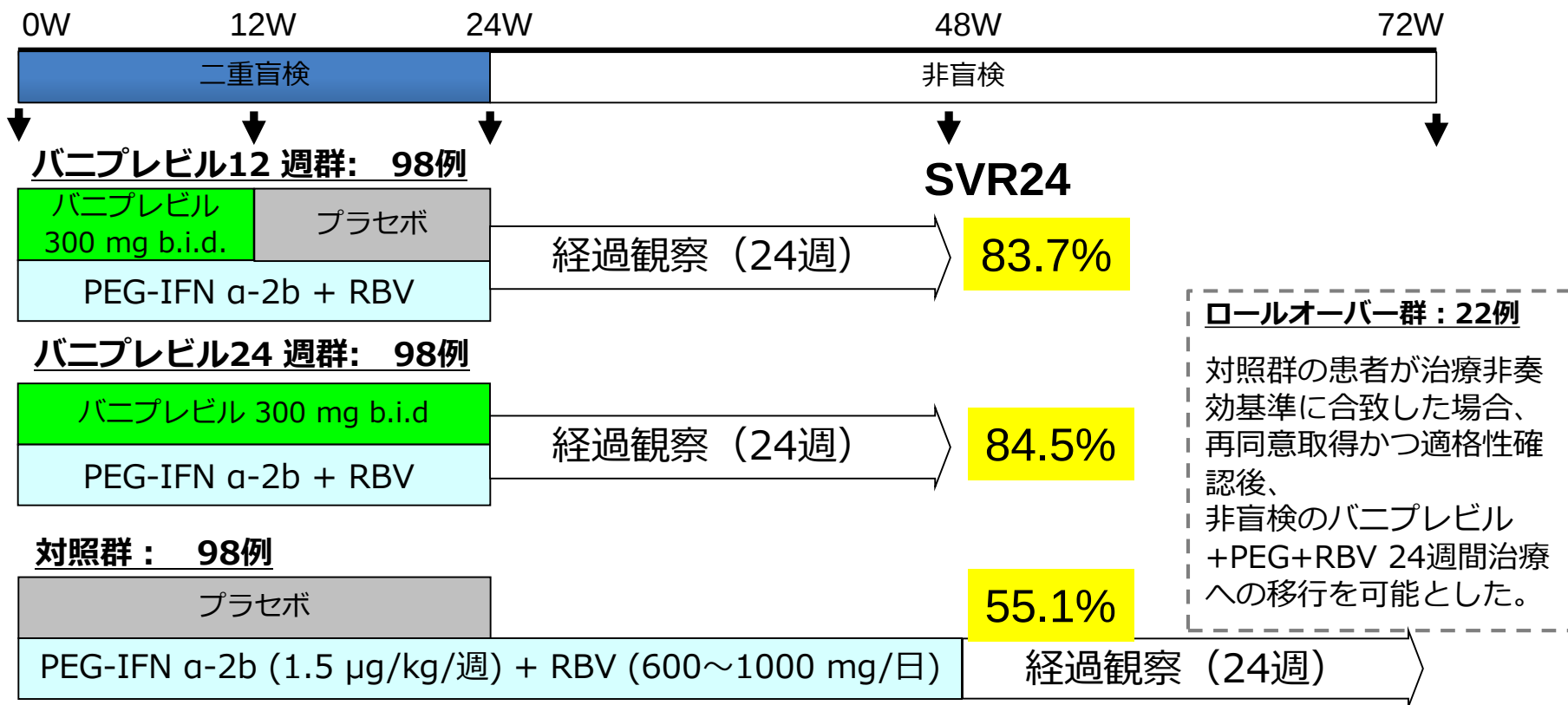
■ <2.0 ■ 2.0-2.5 ■ 2.5-3.0 ■ 3.0≤



NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬

バニプレビル (Vaniprevir)

バニプレビル 未治療例対象 第Ⅲ相試験



主な選択基準

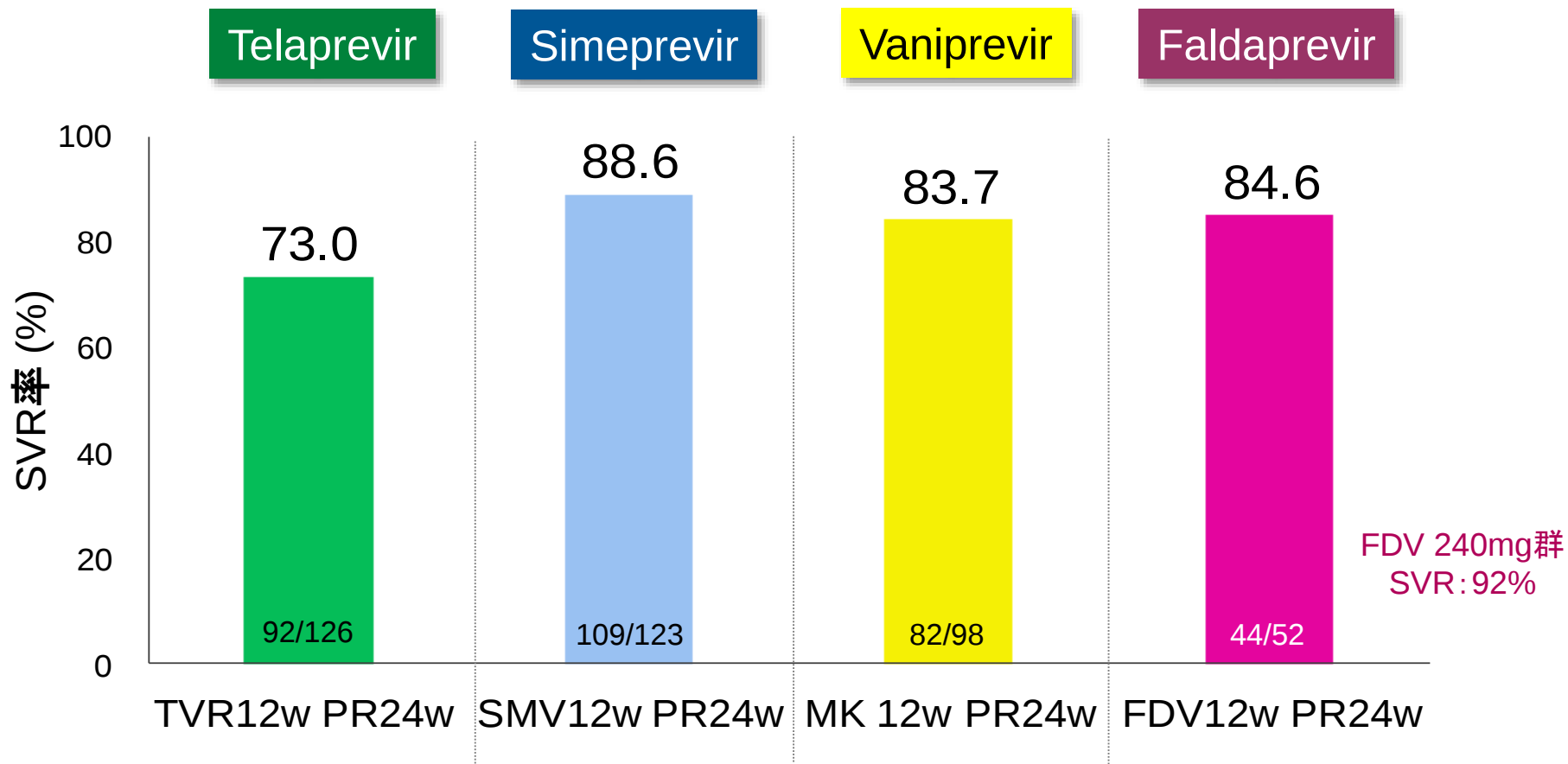
- Genotype (GT) 1の日本人C型慢性肝炎患者（男女）、20～70歳（同意取得時）
- スクリーニング時のHCV RNA量が5.0 Log IU/mL以上
- 肝硬変でない

主な除外基準

- IFN製剤（含・PEG-IFN製剤）、RBV、他の抗ウイルス薬（含・治験薬）による治療歴がある
- HBs抗原が陽性、HIV感染がみられる

”初回治療” DAA/PEG/RBV併用療法のSVR率(GT1)

phase 3



Telaprevir : Kumada H et al. J Hepatol 2012;56:78-84.

Simeprevir : Hayashi N et al. J Hepatol 2014, in press

Vaniprevir : 林 紀夫ほか. 肝臓 2014; 55 suppl.(1): A35

Faldaprevir: 西口修平ほか. 肝臓 2013; 54 suppl.(1): A408

◆各薬剤は異なる臨床試験

IFNフリーのDAAsによる治療

DAA

NS3/4A阻害薬

Asunaprevir/ Daclatasvir

DAA

NS5A阻害薬

DAA

NS5A阻害薬

DAA

核酸型NS5B阻害薬

(RBV)

Ledipasvir/ Sofosbuvir ± RBV

DAA

NS3/4A阻害薬

ABT-450r

DAA

NS5A阻害薬

Ombitasvir (ABT-267)

NS5A阻害剤+プロテアーゼ阻害剤

**ダクラタスビル (Daclatasvir)
+アスナプレビル (Asunaprevir)**

Genotype 1b Non Responders: *Daclatasvir and Asunaprevir*

投与後の耐性変異の比較 (after treatment)

country	patient	outcome	NS5A RAVs							NS3 RAVs		
			R30	L31	P32	Q54	P58	Q62	Y93	Q80	S122	D168
US	US2	VB		V					H			Y
	US7	VB		V			S	G/Y	H			Y
	US8	Relapse			Δ							V
France	FR2	VB		V					H			V
	FR3	VB		V					H			V
	FR8	VB			Δ							V
	FR9	VB	Q	M		H			H			E
	FR10	VB		V					H			V
Japan	JP1	Relapse		M			L		H			V
	JP2	Relapse		V					H			V
	JP3	Relapse		V/M					H			V
	JP9	VB		M		Y			H	L		V
	JP14	VB		M			A		H			A
	JP15	Relapse		M					H			A
	JP16	VB		M		Y			H		G	V



RED: a pre-existing NS5A-Y93H variant. 60%(9/15)

日本におけるIFN free ,第3相臨床試験, n=222 NS5A阻害薬(Daclatasvir)/NS3プロテアーゼ阻害薬(Asunaprevir)

対象: Genotype 1b , HCV RNA>5.0 Log IU/mL, PEG/RBV Non-Responders or 不適/不耐例

PEG-IFN /RBV無効例

SVR12

n= 87

Daclatasvir 60 mg 1日1回
Asunaprevir 100 mg 1日2回

Follow-up 80.5%

IFN 不適例、不耐例

全体SVR率 85.6%
(190/222)

n=135

Daclatasvir 60 mg 1日1回
Asunaprevir 100 mg 1日2回

Follow-up 88.9%

0 24週 +24週
(K Chayama et al. AASLD 2013 oral #211)

Daclatasvir/Asunaprevirにおける耐性変異の検討, 第3相臨床試験

NS5A領域 (n=214)

投与前NS5A 変異部位	n (%)	投与前変異例の SVR率 (%)
L31M/F	8 (3.7%)	3/8 (37.5%)
L31V-Y93H	1 (0.5%)	0/1 (0%)
Y93H	29 (13.6%)	13/29 (44.8%)
Total	38 (17.8%)	16/38 (42.1%)

(F McPhee, J Toyota, K Chayama, et al. AASLD 2013 poster #1111)

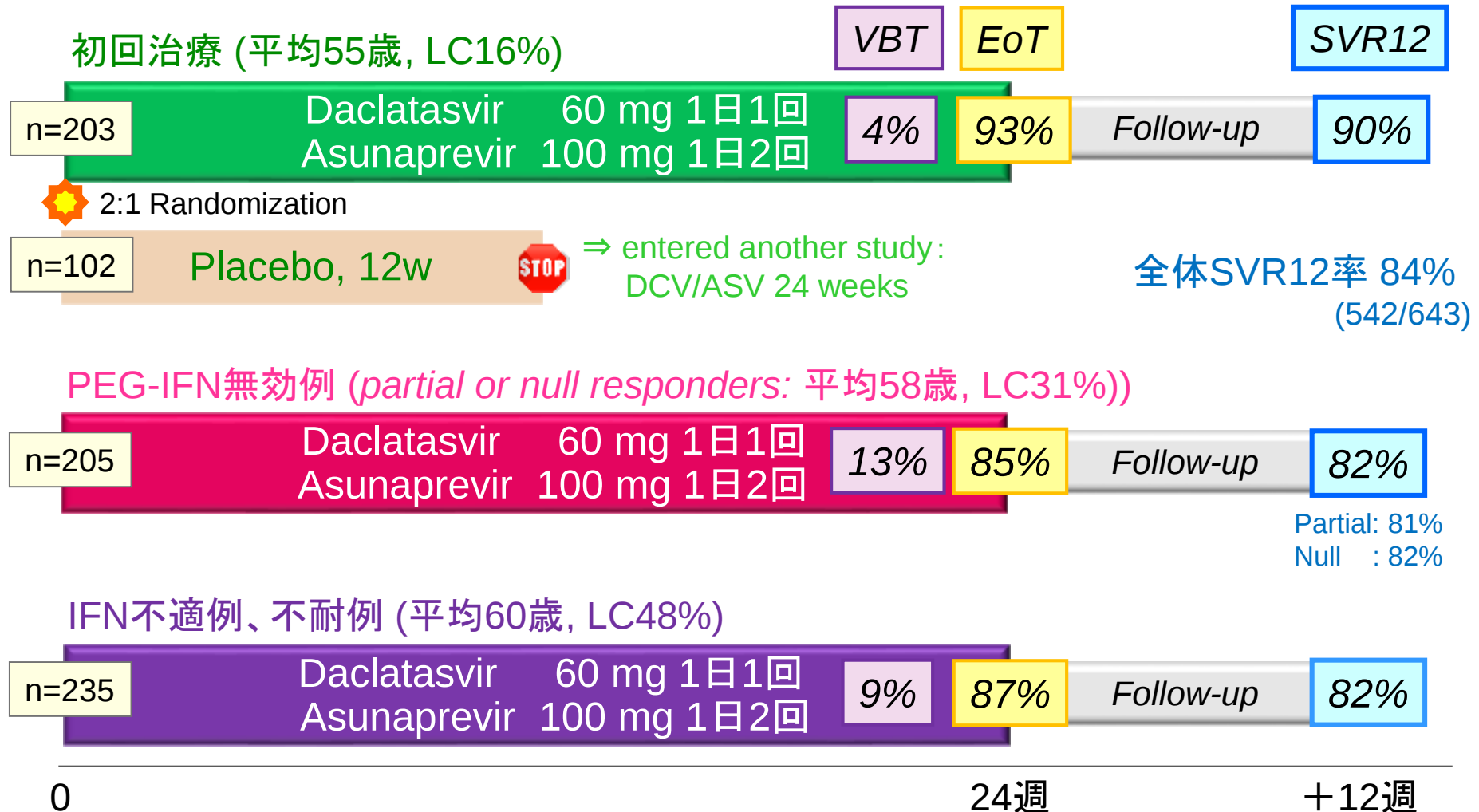
Daclatasvir/Asunaprevir: 有害事象

	n (%)	IFN-Ineligible/ Intolerant (n=135)	Non-responder (n=87)	Total (n=222)
✓ 重篤な有害事象(治療中)		9 (6.7%)	4 (4.6)	13 (5.9)
✓ 10%以上発現した有害事象				
鼻咽頭炎		40 (29.6%)	27 (31.0%)	67 (30.2%)
ALT値上昇		24 (17.8%)	11 (12.6%)	35 (15.8%)
AST値上昇		18 (13.3%)	10 (11.5%)	28 (12.6%)
頭痛		18 (13.3%)	17 (19.5%)	35 (15.8%)
下痢		12 (8.9%)	10 (11.5%)	22 (9.9%)
発熱		12 (8.9%)	15 (17.2%)	27 (12.2%)
✓ grade 3-4の臨床検査値異常(>3%)				
ALT値上昇		12 (8.9%)	4 (4.6%)	16 (7.2%)
AST値上昇		10 (7.4%)	2 (2.3%)	12 (5.4%)
Hb値減少		6 (4.4%)	1 (1.1%)	7 (3.2%)

Daclatasvir/ Asunaprevir, genotype 1b

Global phase 3: HALLMARK-DUAL study

non-Japanese, 18力国, 116施設

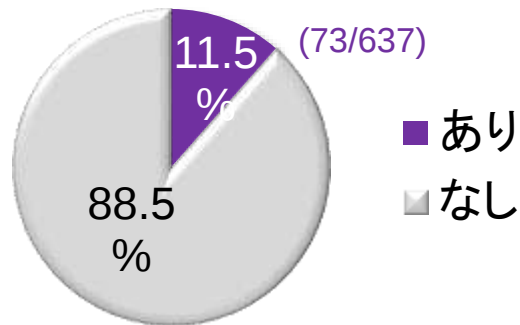


AI447-028

Manns M et al. EASL 2014, Late breaker-oral #166 Kao JH et al. EASL 2014, Late breaker-poster #1300

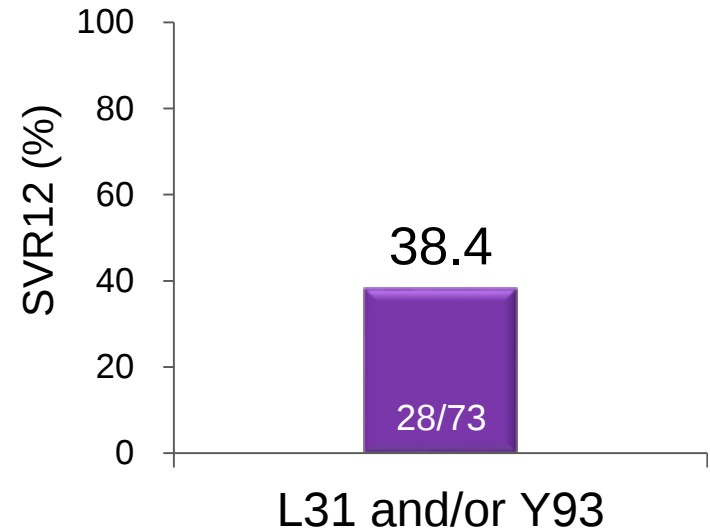
治療前NS3,NS5A耐性変異とDCV/ASV SVR12率

NS5A 変異; L31 and/or Y93

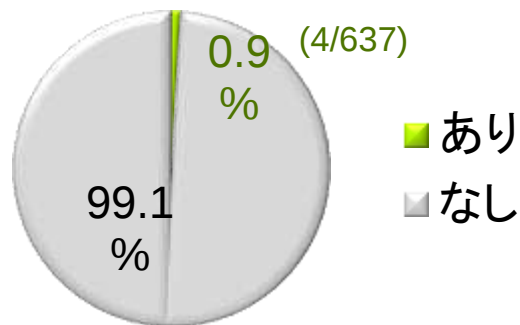


■ あり
■ なし

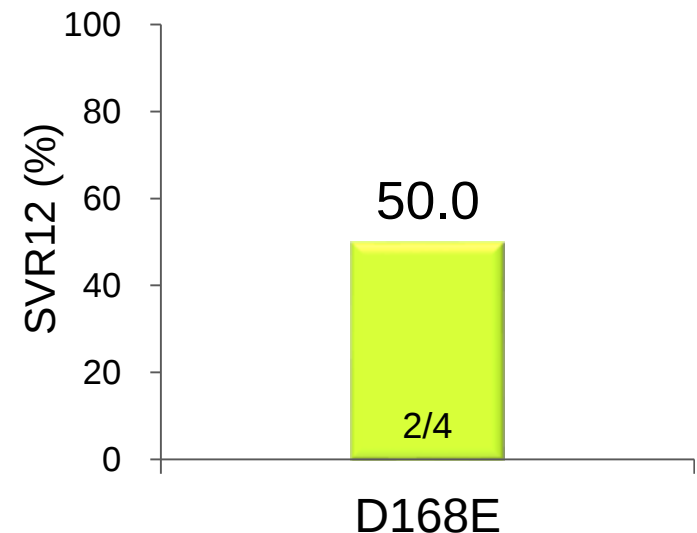
† 2例: L31 and Y93変異重複



NS3変異; D168E



■ あり
■ なし



ダクラタスビル(ダクルインザ)・アスナプレビル(スンベプラ) 併用療法の適応

- (1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐用の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

- インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療: インターフェロンによるHCV治療を受けたことがなく、例えば貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢などの理由によりインターフェロンを含む治療を受けることができない患者
- インターフェロンを含む治療法に不耐用: インターフェロンを含む治療を受けたが、副作用により治療を中止した患者
- インターフェロンを含む治療法で無効: インターフェロンを含む治療を受けたが、効果不十分によりHCV RNAが定量下限未満(検出せず)にならなかった患者

核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害薬

ソホスブビル (Sofosbuvir)

海外:Genotype 2, Sofosbuvir/RBV12週投与群のSVR12率

FISSION, FUSION, POSITRON, VALENCE study

phase 3

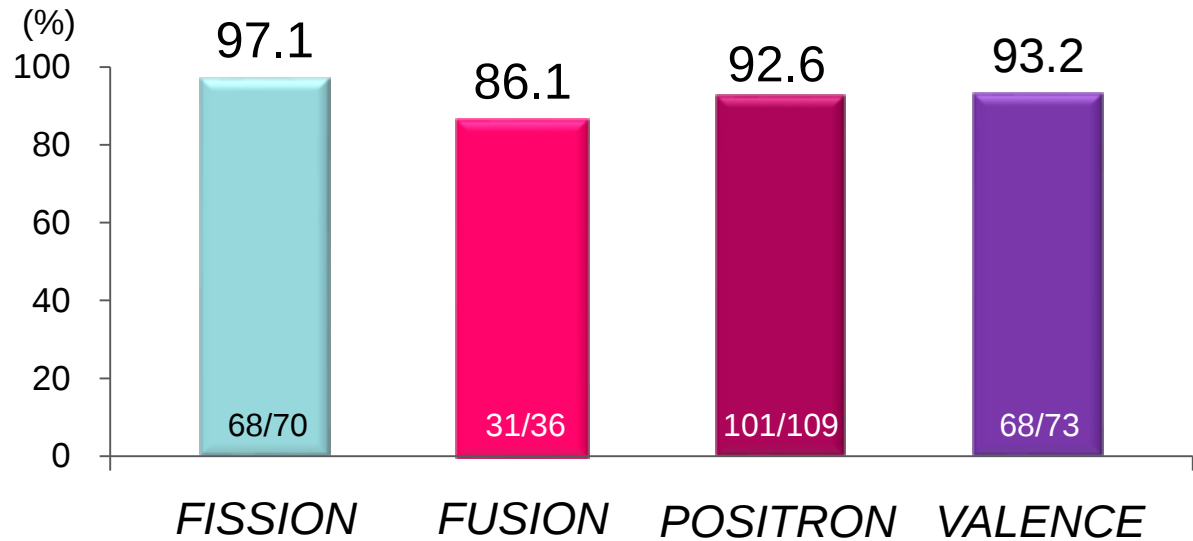
n=288

SOF/ RBV – 12 weeks

0

12

SVR12率



FISSION study : Lawitz E et al. N Engl J Med 2013; 368(20): 1878-1887 (初回治療: 平均48歳, LC20%)

FUSION study : Jacobson IM et al. N Engl J Med 2013; 368(20): 1867-1877 (再治療 : 平均54歳, LC35%)

POSITRON study: Jacobson IM et al. N Engl J Med 2013; 368(20): 1867-1877 (不適例など: 平均52歳, LC15%)

VALENCE study: Zeuzem S et al. Hepatology 2013; 58, suppl 4: 733A-734A (初回・再治療: 平均58歳, LC14%)

日本: Genotype 2 - Sofosbuvir/RBV, phase 3

初回治療 or 再治療

GT2, n=153 : 初回治療(59%) 再治療(41%), 肝硬変(11%)

GT2, n=153

Sofosbuvir/RBV

0

Study Weeks

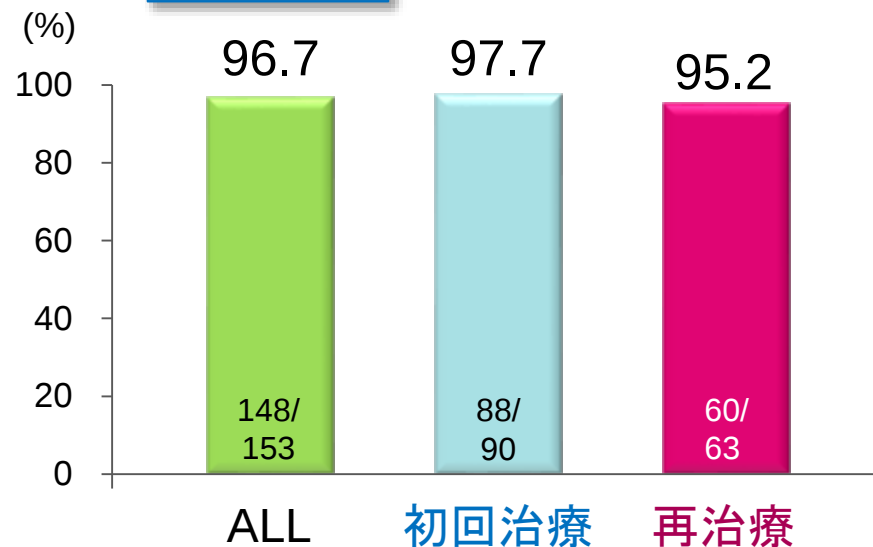
12

4週RVR: 100% (153/153)
12週ETR: 100% (153/153)
No viral breakthrough
再燃率: 3.3% (5/153)

有害事象

- ✓ 有害事象による中止なし(0%)
- ✓ 主な副作用(鼻咽頭炎, 貧血, 頭痛, 倦怠感, 掻痒)

SVR12率



日本: Ledipasvir(LDV)/Sofosbuvir(SOF)±RBVの第III相臨床試験

GT1 treatment-naïve

22.3%(76/341): 肝硬変含む

n=166

LDV + SOF

◆ SVR12

LDV + SOF + RBV

◆ SVR12

GT1 treatment-experiment

n=175

LDV + SOF

◆ SVR12

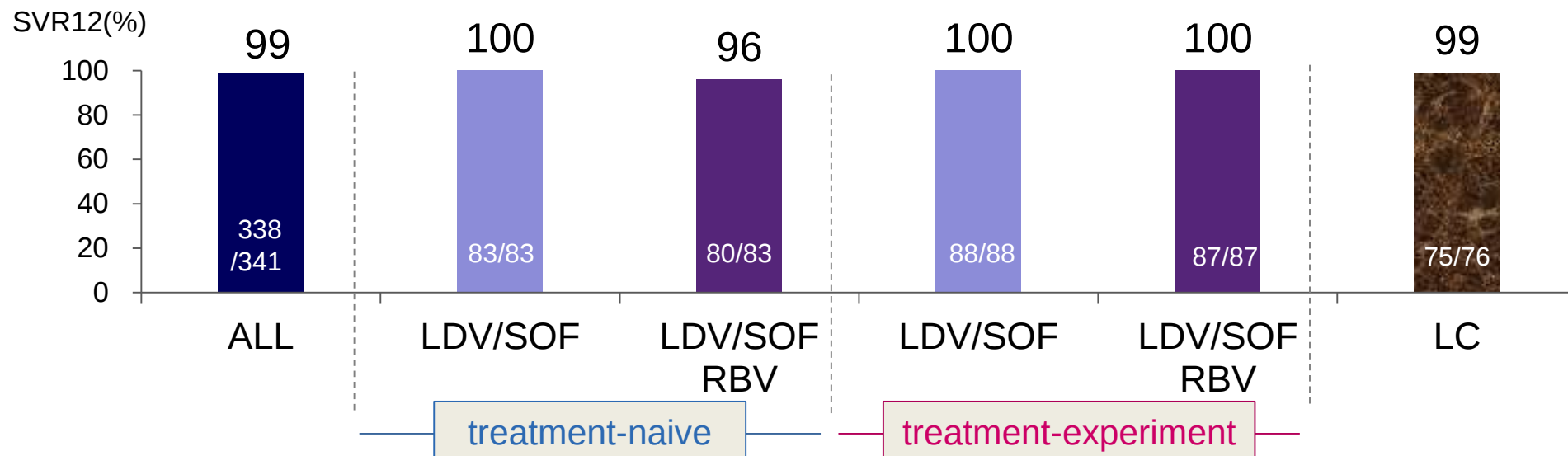
LDV + SOF + RBV

◆ SVR12

0

12w

< LLOQ of 25 IU /mL



† once-daily fix-dose combination (SOF 400mg/ LDV 90mg, QD) Gilead Sciences, Inc . press release June 15, 2014



Randomized

<http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&ID=1939888&highlight>

日本における将来のDAAsによる治療

DAA

NS3/4A阻害薬

DAA

NS5A阻害薬

DAA

非核酸型NS5B阻害薬

Asunaprevir/ Daclatasvir/ BMS-791325

DAA

NS3/4A阻害薬

MK-5172

DAA

NS5A阻害薬

MK-8742

(RBV)

± RBV

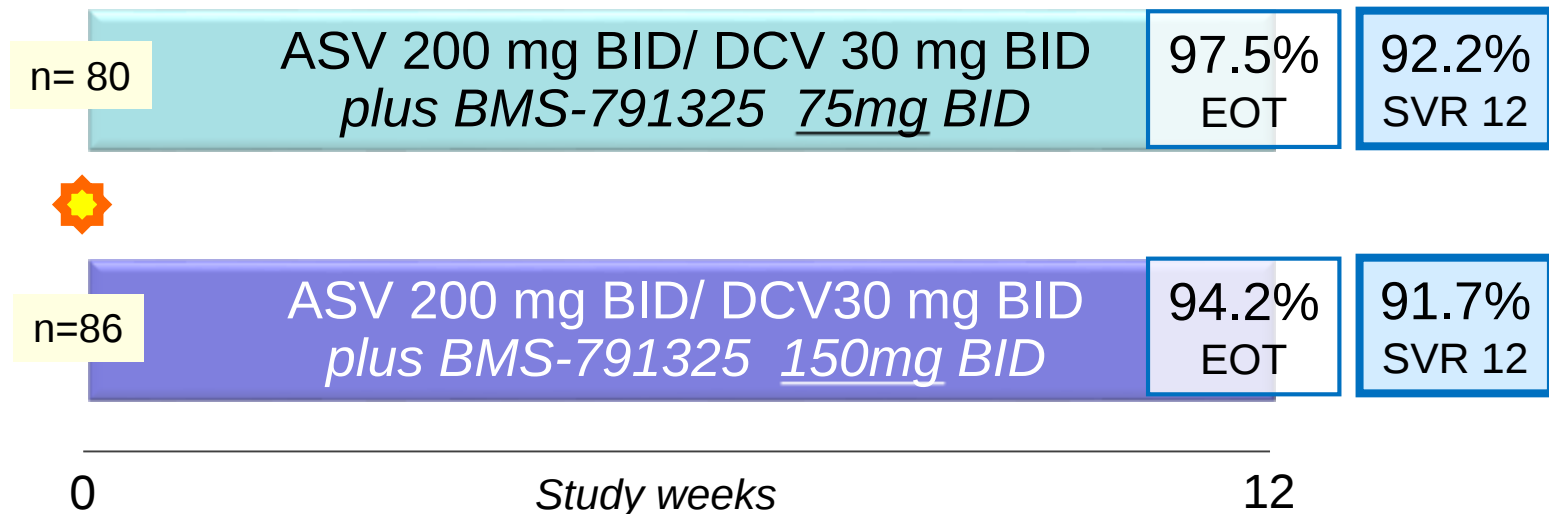
AI443-014 study: IFN and RBV free in Naïve GT1 Patients Asunaprevir(ASV)/Daclatasvir(DCV) and BMS-791325

NS3/4A-i

NS5A-I

非核酸型NS5B-i

n=166: LC 18%, GT1a 82%, IL28B non-CC 67%, 年齡中央值54歲(23-69)



★ Randomization: stratified by GT1 subtype and presence of cirrhosis

✓ EASL2014: Phase 2 GT4

✓ On going Phase 3: UNITY 1 and 2 study

Everson GT et al. AASLD 2013, Late breaker-oral #1

C-WORTHy study : MK-5172 + MK-8742 ± RBV,

genotype 1, naïve and 非肝硬化

phase 2b study

Part A, n=65

Lawitz E et al. AASLD 2013, oral #76

SVR 12

n=25 (G1a & G1b)

MK-5172 + MK-8742, 20mg + RBV

100%

n=27 (G1a & G1b)

MK-5172 + MK-8742, 50mg + RBV

96%

n=13 (G1b only)

MK-5172 + MK-8742, 50mg no RBV

100%

MITT: excludes 3 patients who discontinued

Part B, n=94

Hezode C et al. EASL 2014, oral #10

n=30 (G1a only)

MK-5172 + MK-8742, 50mg + RBV

83%

n=31 (G1a & G1b)

MK-5172 + MK-8742, 50mg + RBV

88%

n=30 (G1a only)

MK-5172 + MK-8742, 50mg no RBV

97%

0

Study weeks

8

12



phase 3 (C-EDGE study) on going

MK-5172 : 100 mg QD, MK-8742 : 20 mg or 50mg QD

Hezode C et al. EASL 2014, oral #10

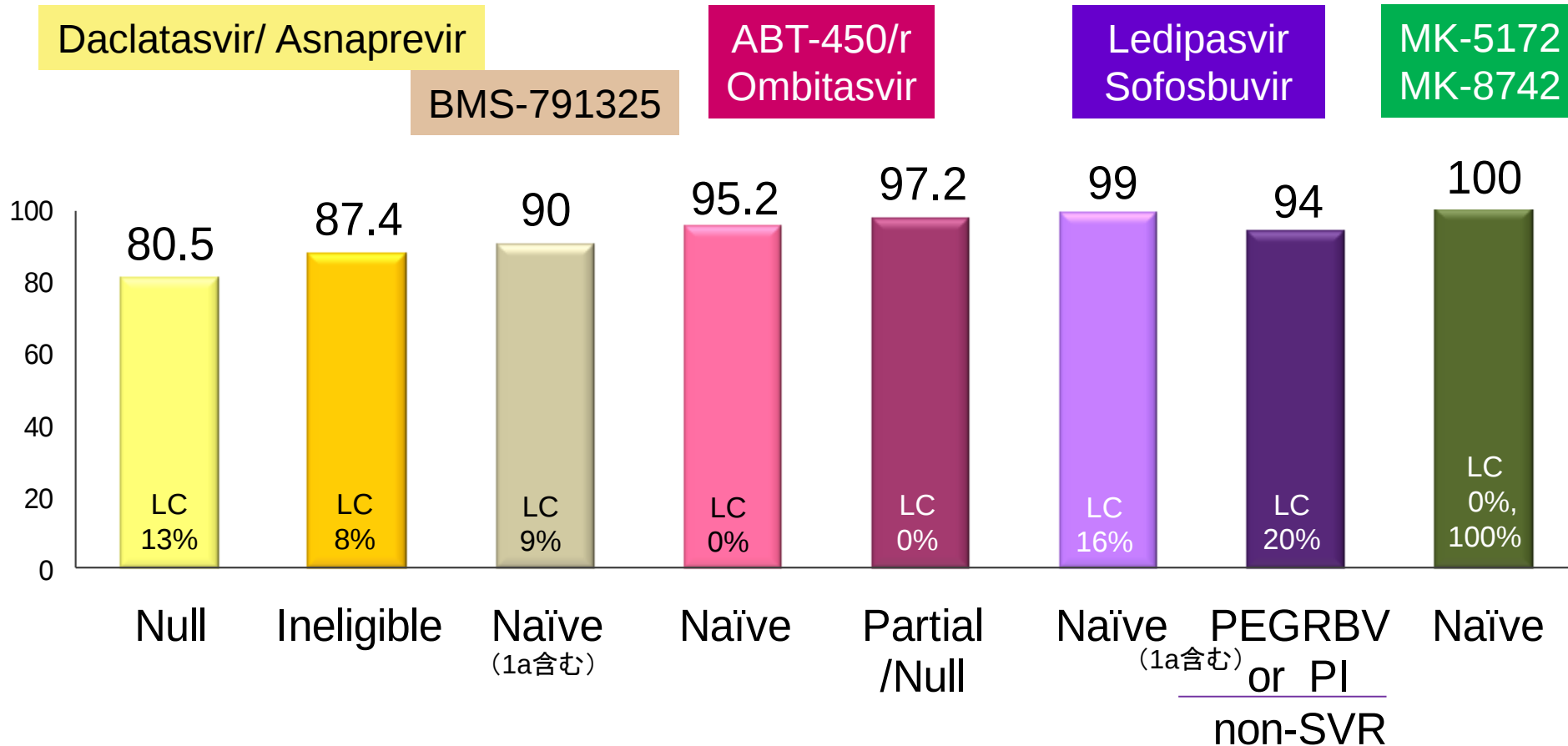
Genotype 1b: *IFN free*のSVR率

DCV/ASV: 24週治療
それ以外 : 12週治療

from AASLD2013, APASL2014, EASL2014 presentations

一部1aを含んだ成績あり

AI447-017(JPN.P3), AI443-014, PEARL-1, JPN.P2, ION-1, ION-2, C-WORTHY



DCV/ASV: Chayama K et al. AASLD 2013 #211
ABT-450r/ABT-267: Lawitz E et al. AASLD 2013 #75
SOF/LDV: Mangia et al. EASL2014 #LB-164
MK-5172/ MK-8742: Hezode C et al. EASL 2014 #10

DCV/ASV/BMS-791325: Everson GT et al. AASLD 2013 #LB-1
ABT-450r/ABT-267: Chayama K et al. APASL 2014 #82
SOF/LDV: Aldhal N et al. EASL2014 #109
MK-5172/ MK-8742: Lawitz E et al. EASL2014 #61

IFN free: Global Limited Regimen...

DAA

NS3/4A 阻害薬

Simeprevir

DAA

核酸型NS5B 阻害薬

Sofosbuvir ± RBV

RBV

DAA

NS5A 阻害薬

Daclatasvir/ Sofosbuvir ± RBV

DAA

核酸型NS5B 阻害薬

RBV

DAA

NS3/4A 阻害薬

ABT-450r / Ombitasvir / Dasabuvir ± RBV

DAA

NS5A 阻害薬

ABT-267

DAA

非核酸型NS5B 阻害薬

ABT-333

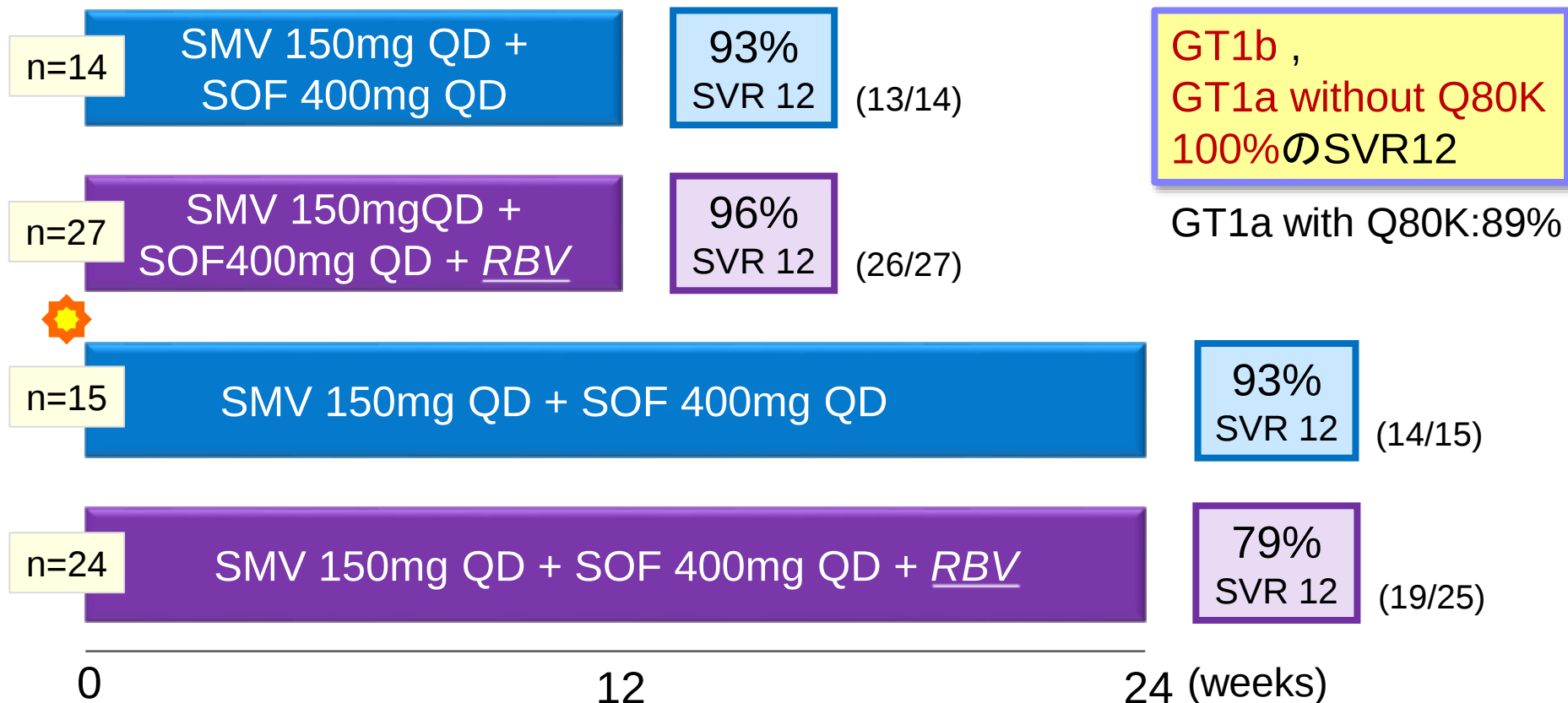
RBV

COSMOS study – SMV/ SOF/ $\pm$ RBV in

GT1 null responders with F0-2 (Cohort 1)

phase 2a study

n=80, 56歳(27-70歳), GT1a (78%),GT1a with Q80K (39%), F2 (59%), IL28B non-CC(94%)



1:2:1:2 Randomized

Phase 3, OPTIMIST-1,-2 study
SMV/SOF (no RBV)
on going

RBV: Ribavirin, SMV: Simeprevir, SOF : Sofosbuvir, QD: once daily

IL28B genotype; rs12979860

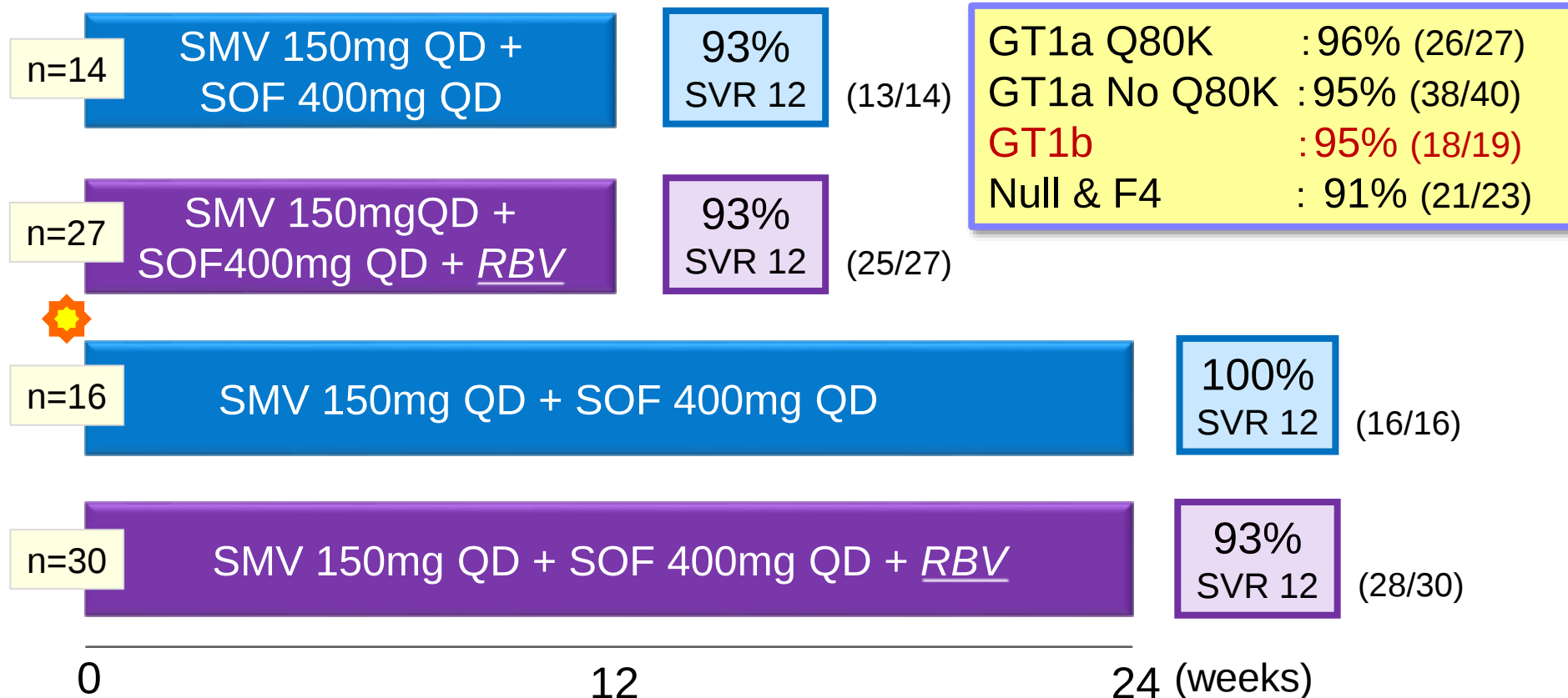
Sulkowski M et al. EASL 2014, oral #7

COSMOS study – SMV/ SOF/ $\pm$ RBV in

phase 2a study

GT1 naïve & null responders with F3-4 (Cohort 2)

n=87, null (54%), GT1a (78%), GT1a with Q80K (40%), F4 (47%), *IL28B* non-CC (79%)



 1:2:1:2 Randomized

 Phase 3, OPTIMIST-1,-2 study
SMV/SOF (no RBV)
on going

RBV: Ribavirin, SMV: Simeprevir, SOF : Sofosbuvir, QD: once daily

IL28B genotype; rs12979860

Lawitz E et al. EASL 2014, Late breaker-oral #165

初回治療症例に対する薬剤選択時に 考えるべき要件

1) 薬剤の副作用

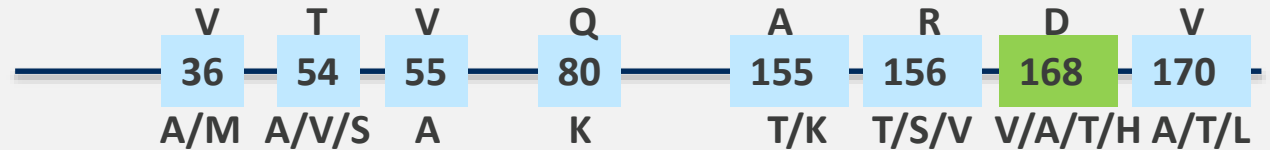
2) 薬剤耐性変異

3) 治療後の発がん抑制効果



DAAの耐性変異

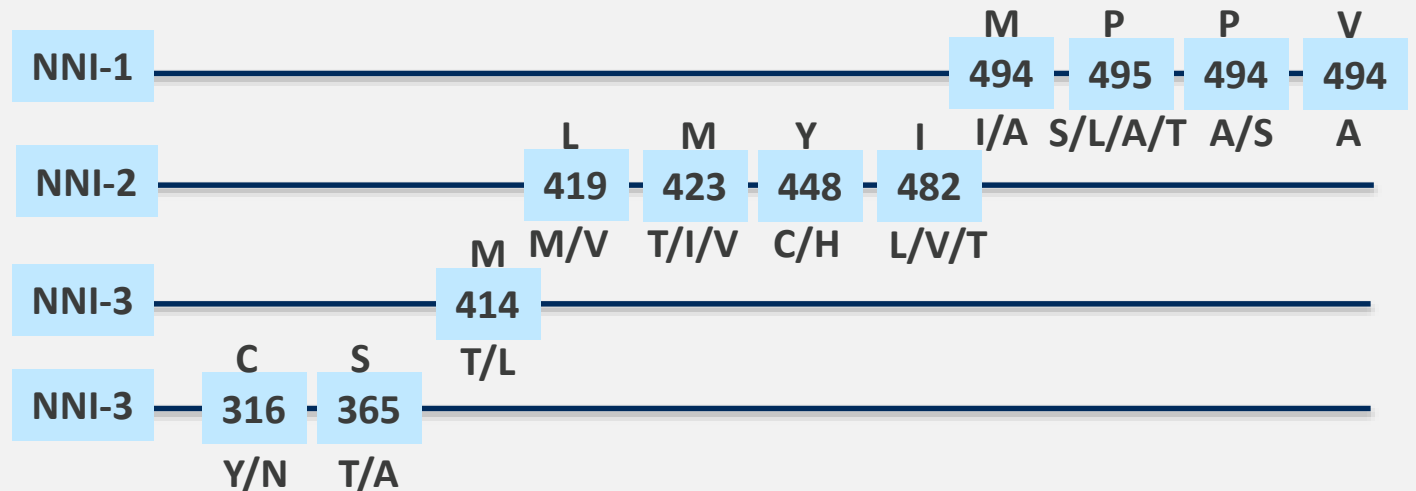
Protease Inhibitors



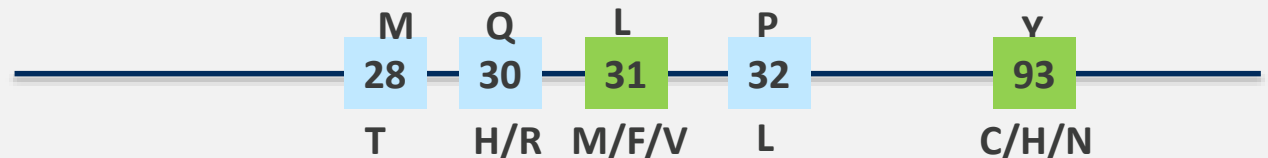
Nucleoside Inhibitors



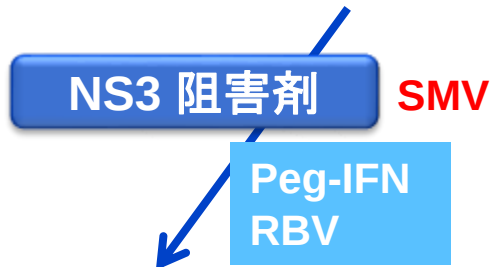
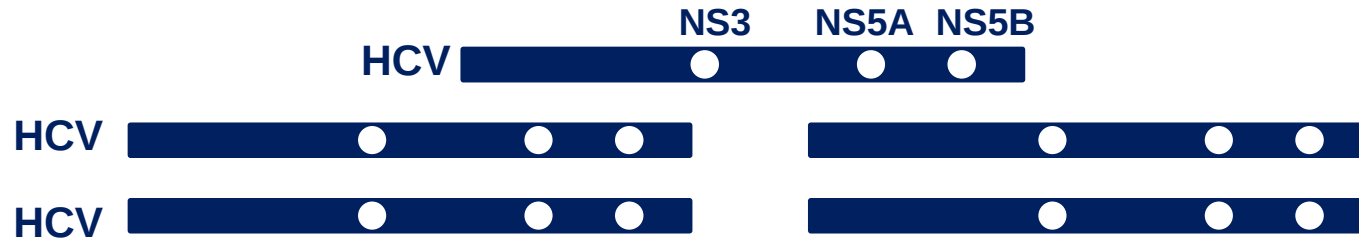
Non-nucleoside Inhibitors



NS5A Inhibitors



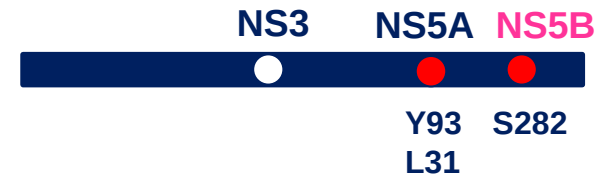
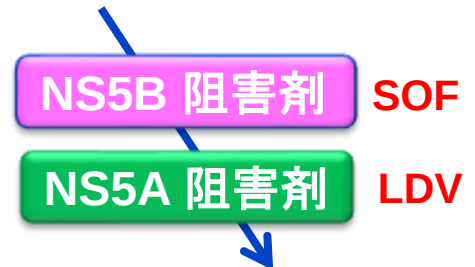
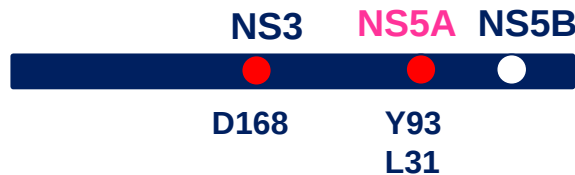
初回治療無効例に対する再治療選択



再治療薬の選択



Sofosbuvir(NUC)+Ledipasvir(NS5A)±RBV

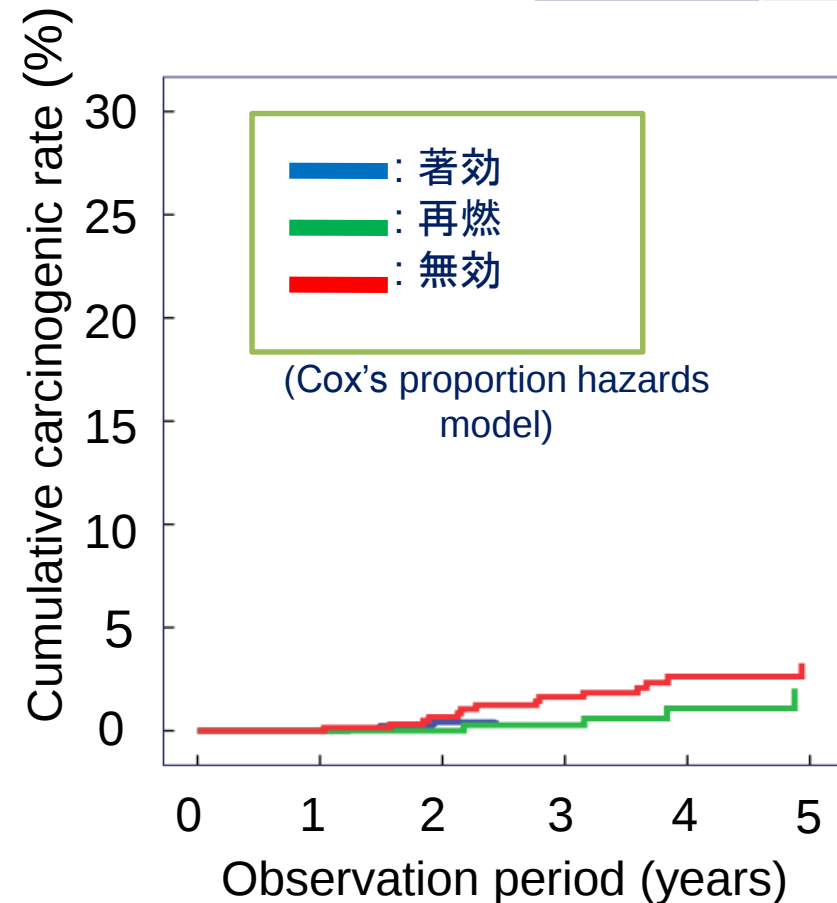


Simeprevir(PI)+Peg-IFN+RBV

累積発癌率 (Peg-IFN/RBV治療効果別)

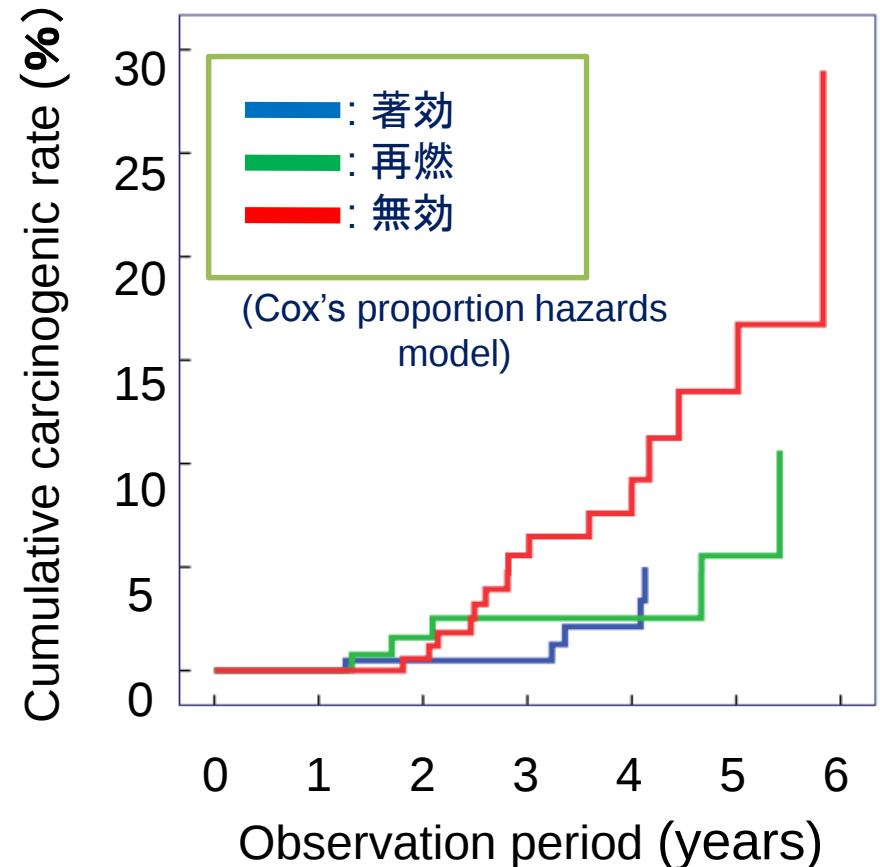
65歳未満

累積発癌率	3年
SVR	0.5%
Relapse	0.3%
NR	1.6%



65歳以上

累積発癌率	3年	5年
SVR	0.5%	5.0%
Relapse	2.5%	5.5%
NR	5.6%	13.5%



今後のDAA開発の流れ

	第1世代 3剤治療	第2世代 3剤治療	第1世代 IFNフリー治療	第2世代 IFNフリー治療
	DAA+Peg/RBV	DAA+Peg/RBV	2 DAAs±RBV	3 DAAs or 2 DAAs(Incl. NI)
有効性	70%	80-90%	80% (1a<1b)	90% (1a=1b)
安全性	Severe Rash, renal impairment, Anemia, etc	Bilirubin elevation, etc	ALT elevation, GI toxicity /Jaundice, etc	No safety concern
投与方法	TID	QD (BID)	BID	QD
投与期間	24wks	24wks	24-28wks	<12wks
遺伝子 バリアー	High	High	Low	High

DAA: Direct-Acting Antiviral agents, Peg:Pegylated interferon alfa, RBV: Ribavirin
 NI:NS5b polymerase inhibitor Nucleotide analogue