

平成 23 年度第 2 回肝炎治療戦略会議

議 事 次 第

日時：平成 23 年 11 月 22 日(火) 17:00～19:00

場所：厚生労働省 専用第 22 会議室 (18 階)

1. 開 会

2. 議 事

(1) ウイルス性肝疾患に対する新規治療法について

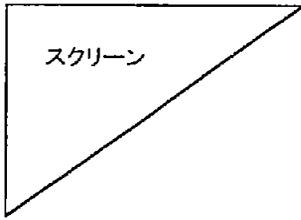
(2) 肝炎研究 7 カ年戦略の中間見直しについて

(3) その他

3. 閉 会

平成23年度 第2回肝炎治療戦略会議座席表

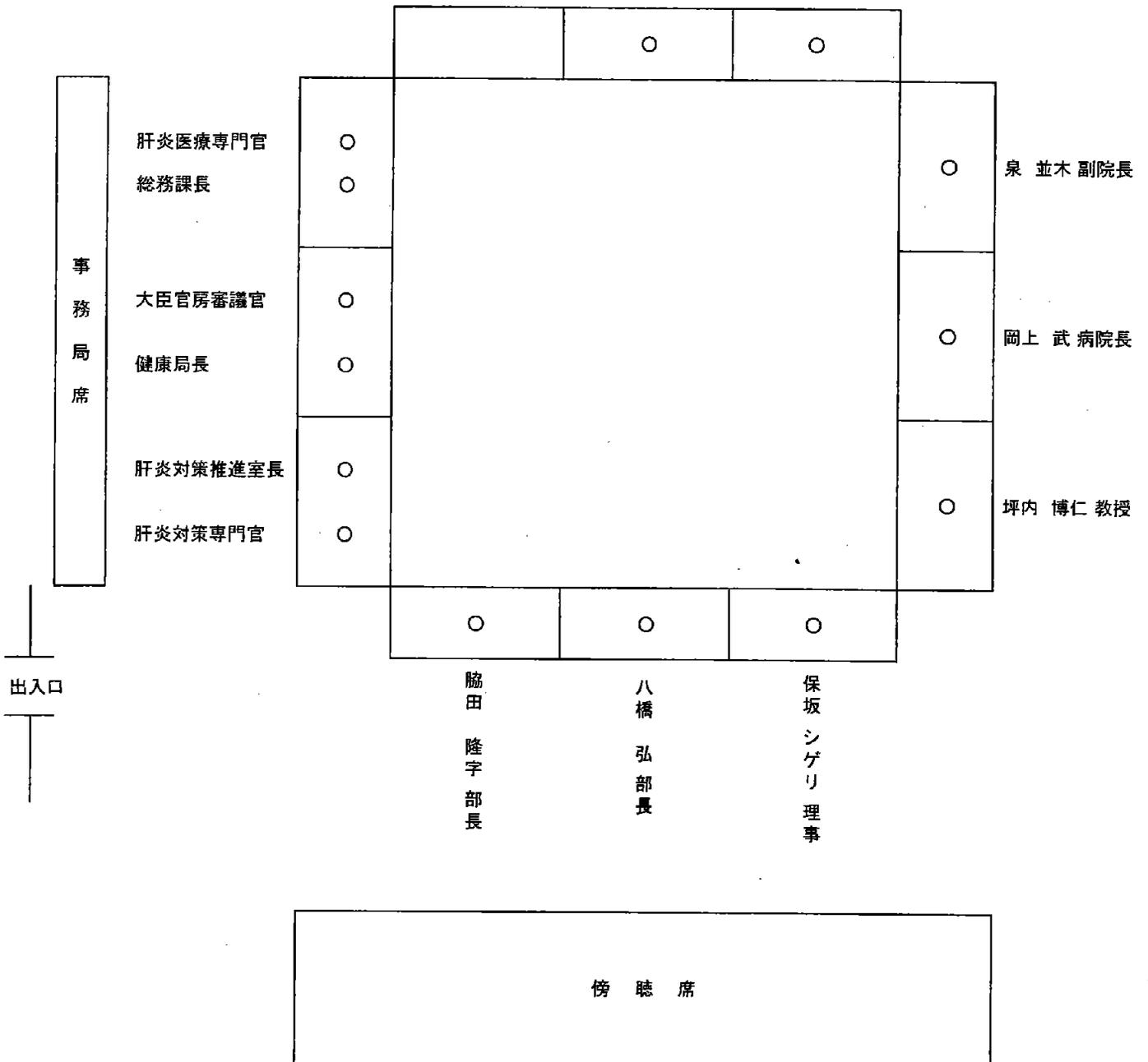
平成23年11月22日(火)
17:00~19:00
中央合同庁舎第5号館
18F 専用第22会議室



林 紀夫 病院長

熊田 博光 分院長
(座長代理)

速記



配布資料一覧

(資料)

資料 1	ウイルス性肝疾患に対する新規治療法に関する検討について…1	
資料 2	C型慢性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（熊田先生発表スライド）	…3～16
資料 3	C型慢性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、安全性等について（案）	…17～22
資料 4	肝炎研究10カ年戦略（案）	<見え消し版> …23～31
資料 5	肝炎研究10カ年戦略（案）	<反映版> …33～40

(参考資料)

参考資料 1	テラビックに関する審査報告書（抜粋）	…1
参考資料 2	医薬食品局から日本肝臓学会への通知	…3～4
参考資料 3	医薬食品局から日本皮膚科学会への通知	…5
参考資料 4	日本皮膚科学会から学会員へのお知らせ	…7
参考資料 5	肝炎研究7カ年戦略	…9～18
参考資料 6	「肝炎研究7カ年戦略」見直しにおける課題の整理	…19～32
参考資料 7	肝炎治療戦略会議開催要領	…33
参考資料 8	肝炎治療戦略会議名簿	…35

ウイルス性肝疾患に対する新規治療法に関する検討について

<背景>

11月16日に開催された第206回中央社会保険医療協議会総会において、テラプレビルの薬価について審議され、11月25日に薬価収載されることとなった。これにより、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン、リバビリン及びテラプレビル3剤併用療法が保険適用となるため、医療費助成制度において、どのように取り扱うべきか、対応方針を検討する必要がある。

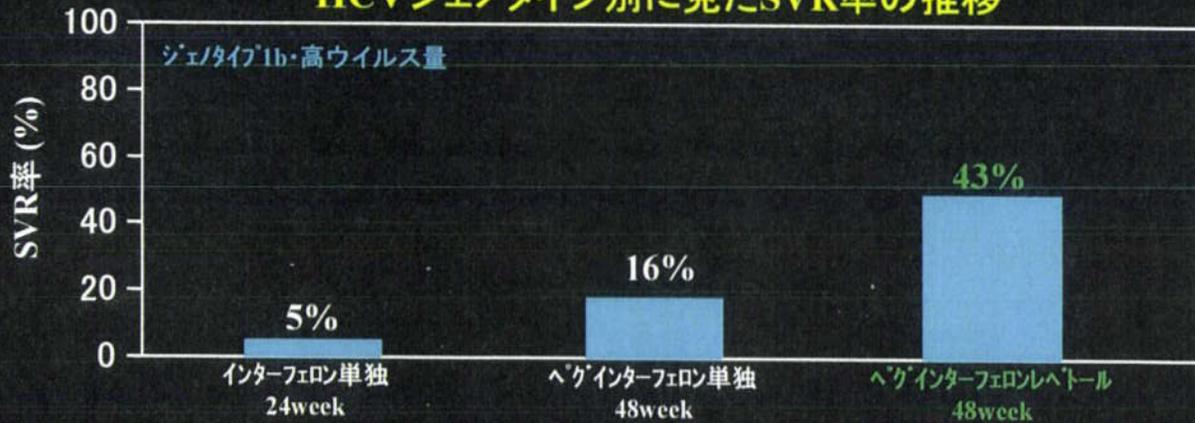
<検討事項>

- ①医療費助成制度の対象とすべきか。
- ②対象とする場合、条件を設定する必要があるか。
 - ・対象患者の条件
 - ・治療回数
 - ・その他

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

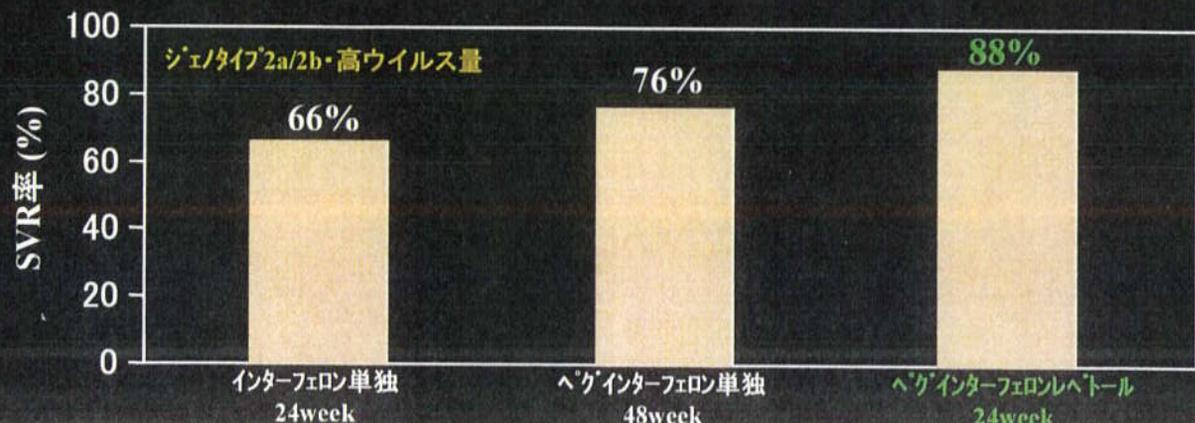
虎の門病院肝臓センター
熊田博光

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

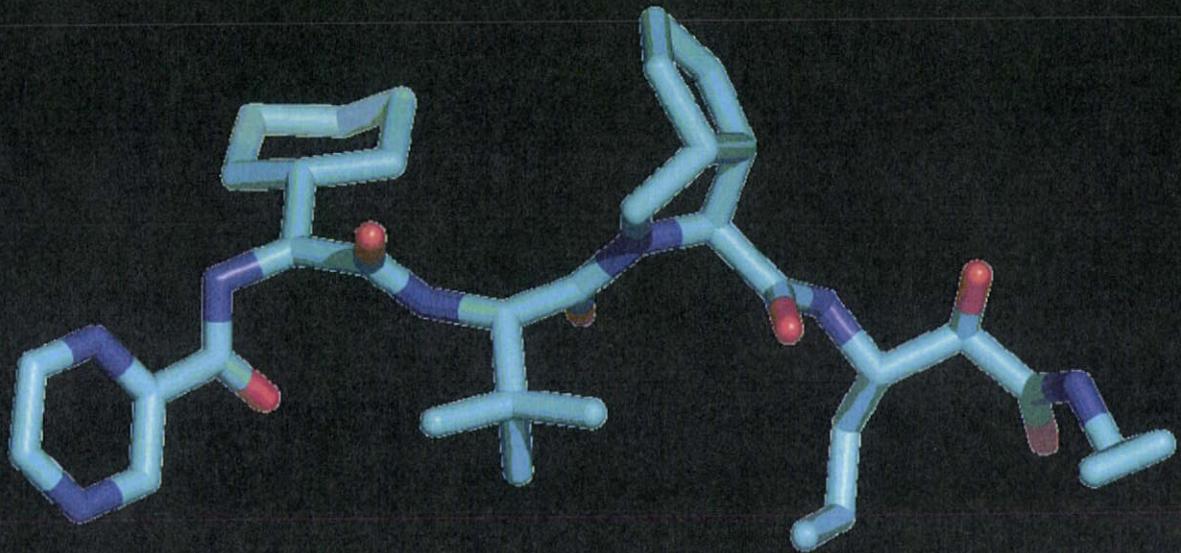


1992年

2004-2005年



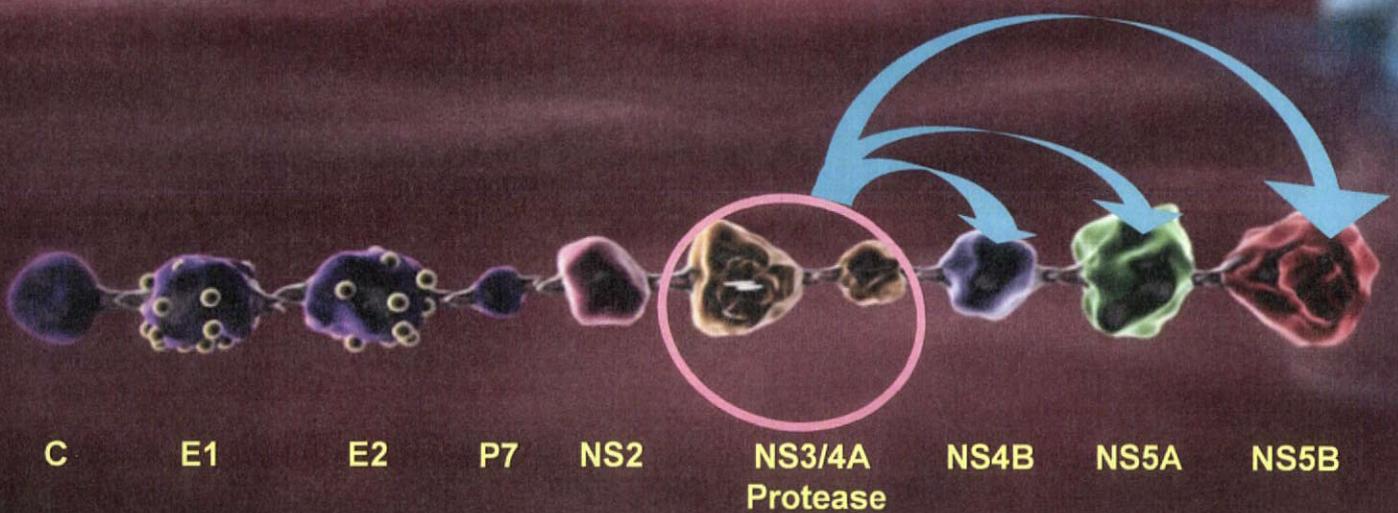
Telaprevir (MP-424/テラビック) NS3-4A プロテアーゼ阻害剤



Mol. Wt.: 679.85

HCVポリ蛋白質のプロセッシング

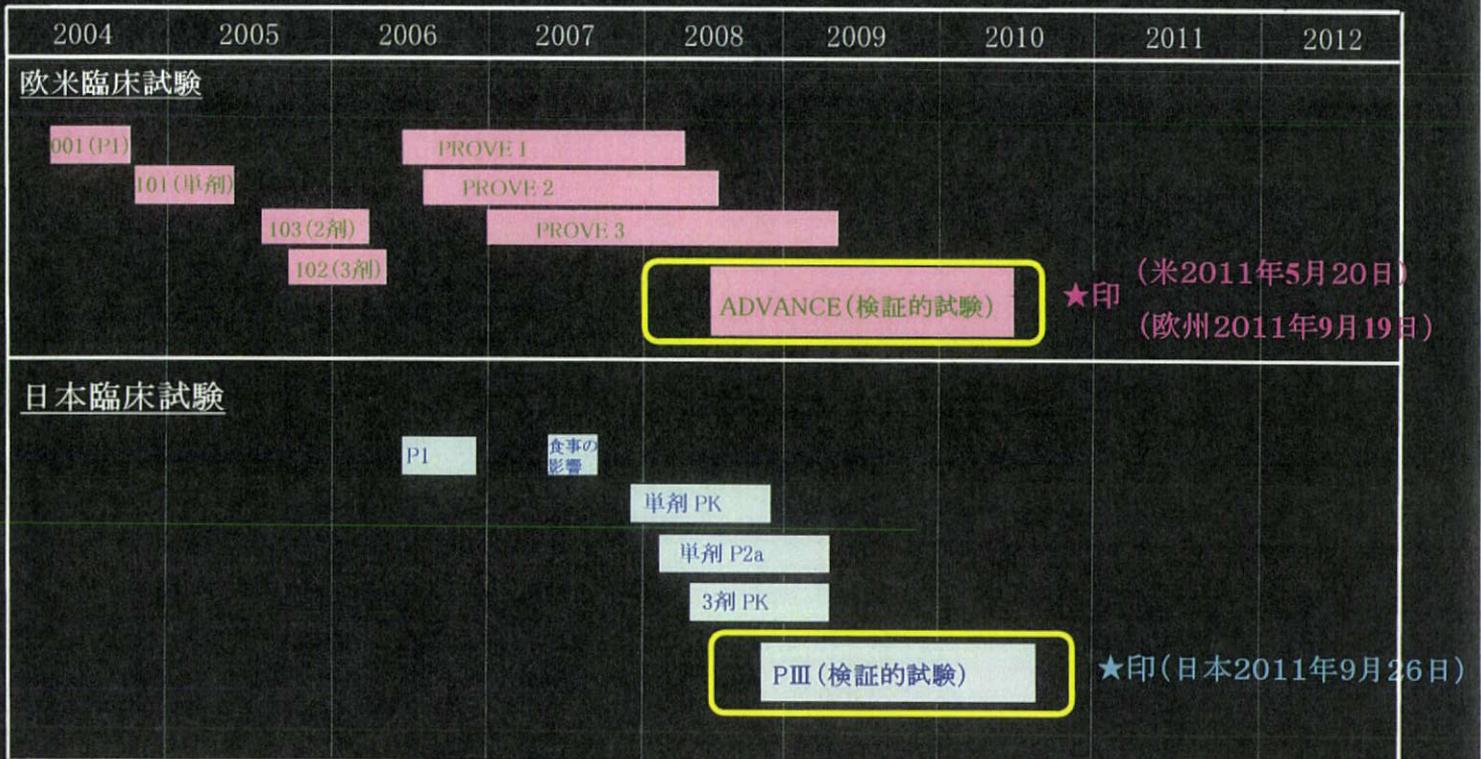
Cleavage



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		

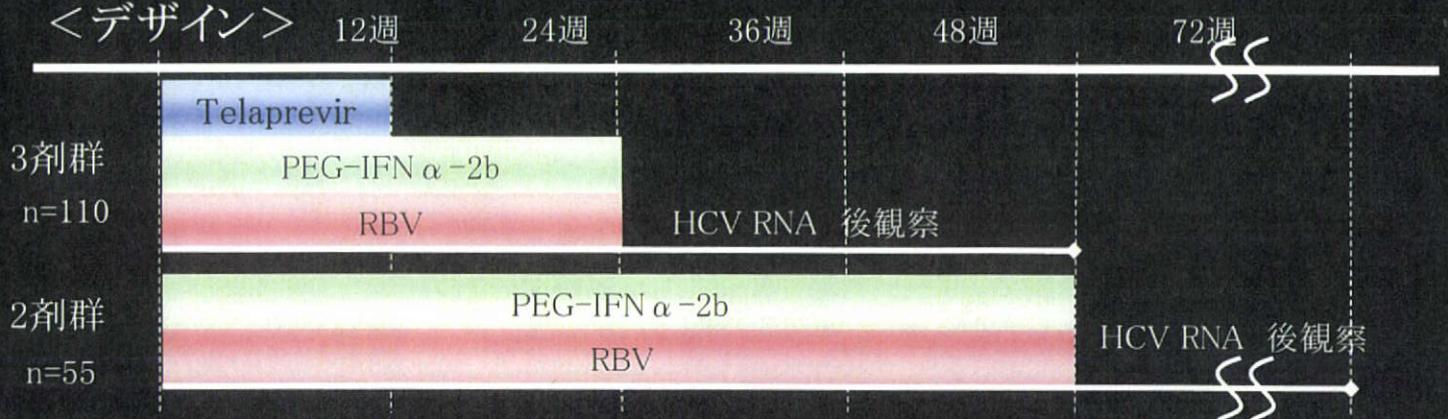
国内 初回治療例試験 デザイン

C型慢性肝炎(初回治療例)を対象としたTelaprevirの検証的試験

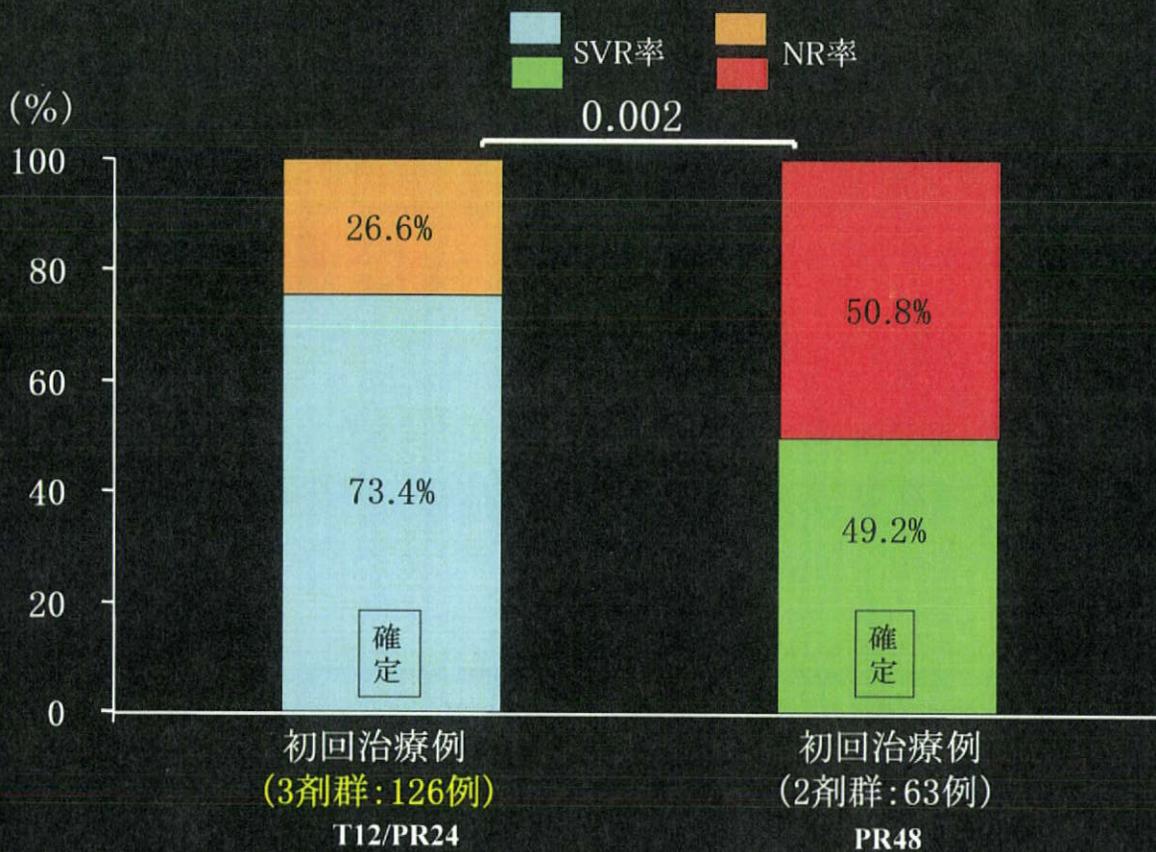
<対象患者>

- 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>



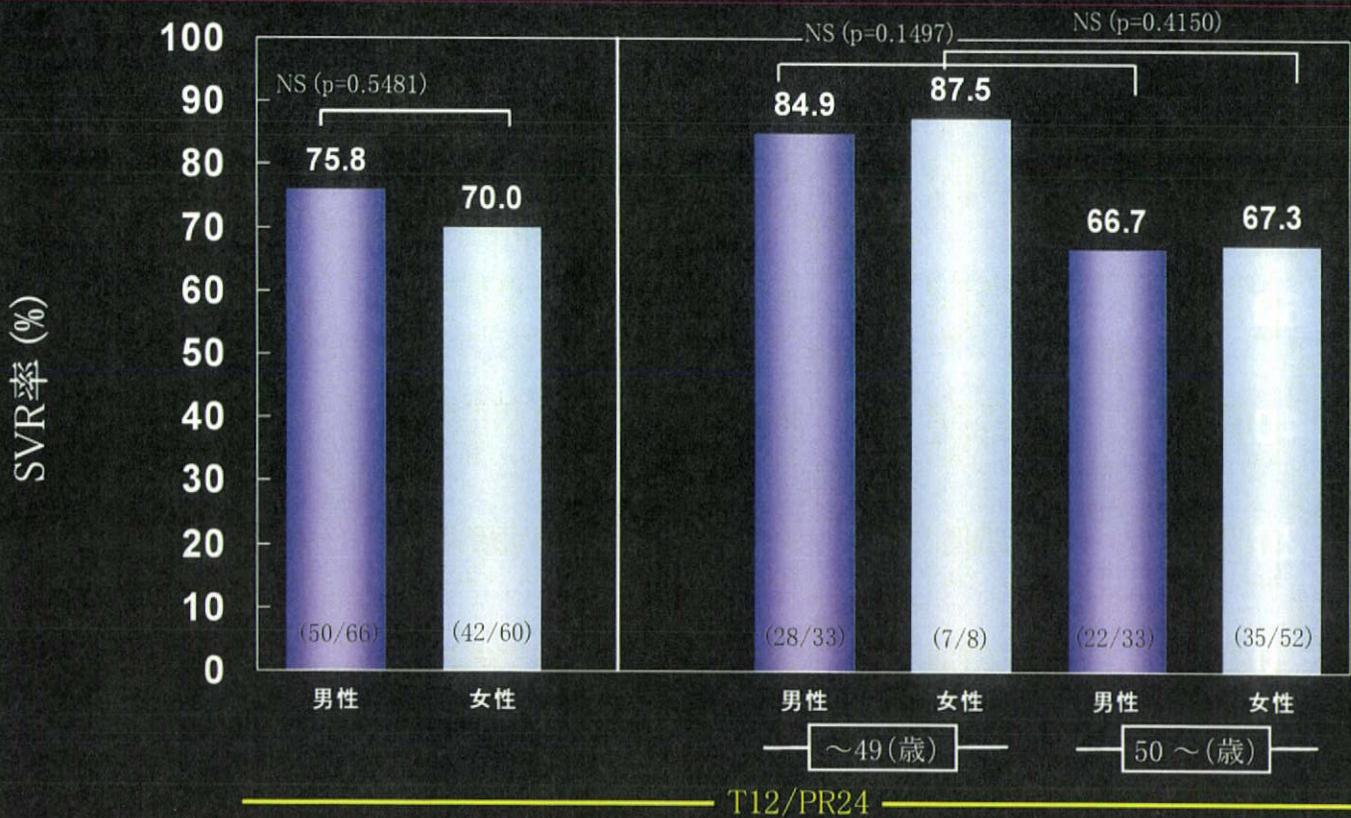
Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績



Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

SVR 率 (性別・年齢別)

初回治療例

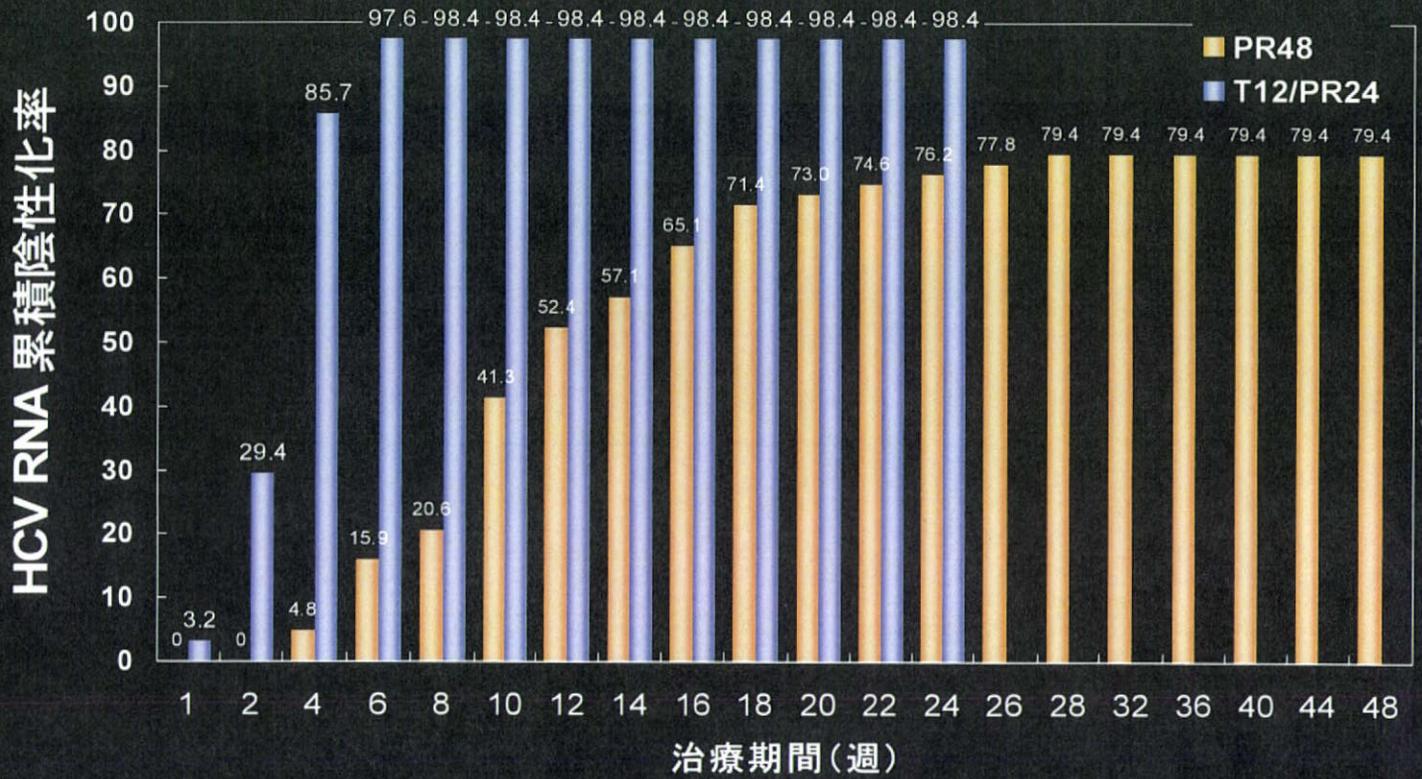


T: Telaprevir (MP-424), P: Peg-IFN, R: Ribavirin

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

HCV RNA累積陰性化率

初回治療例

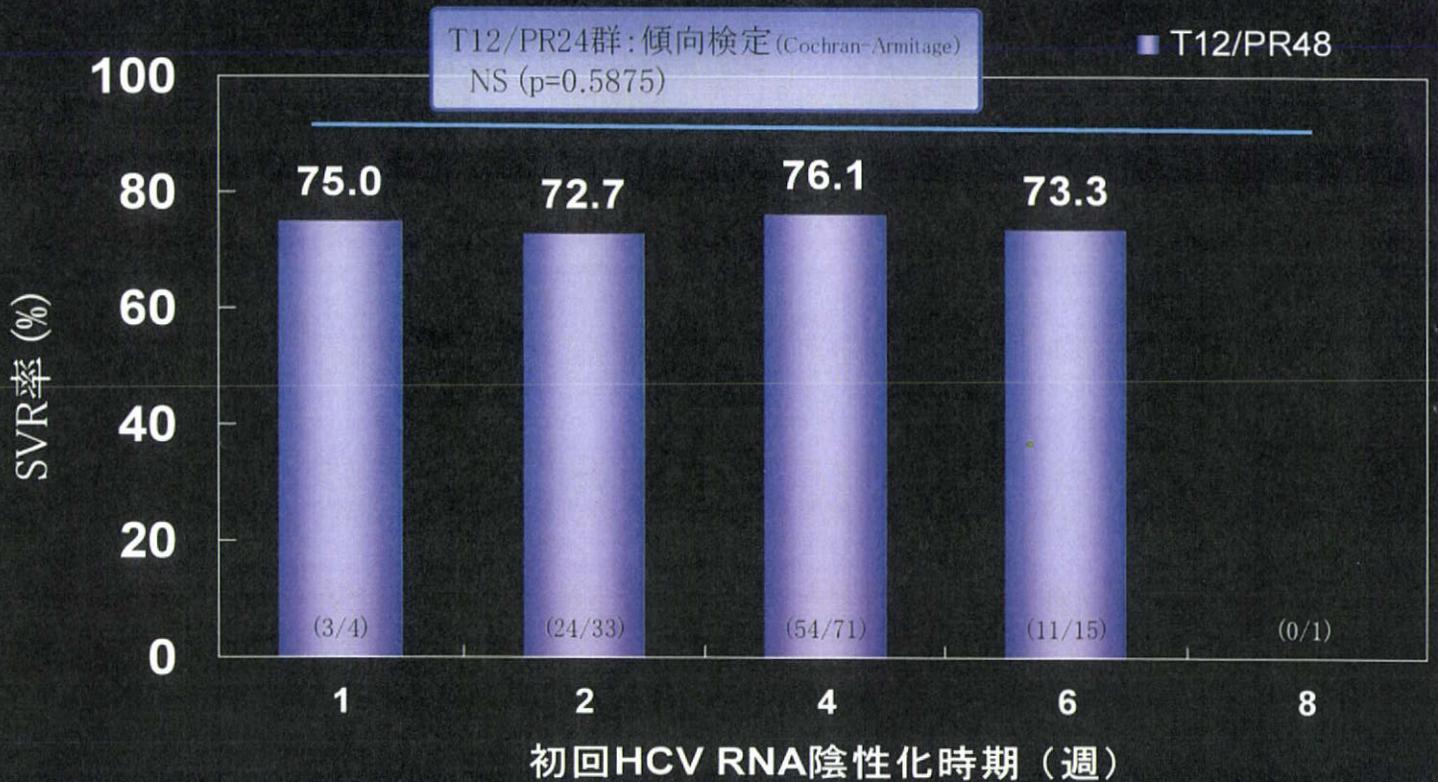


T:Telaprevir (MP-424) 、P:Peg-IFN、R:Ribavirin

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

SVR 率(初回HCV RNA陰性化時期別)

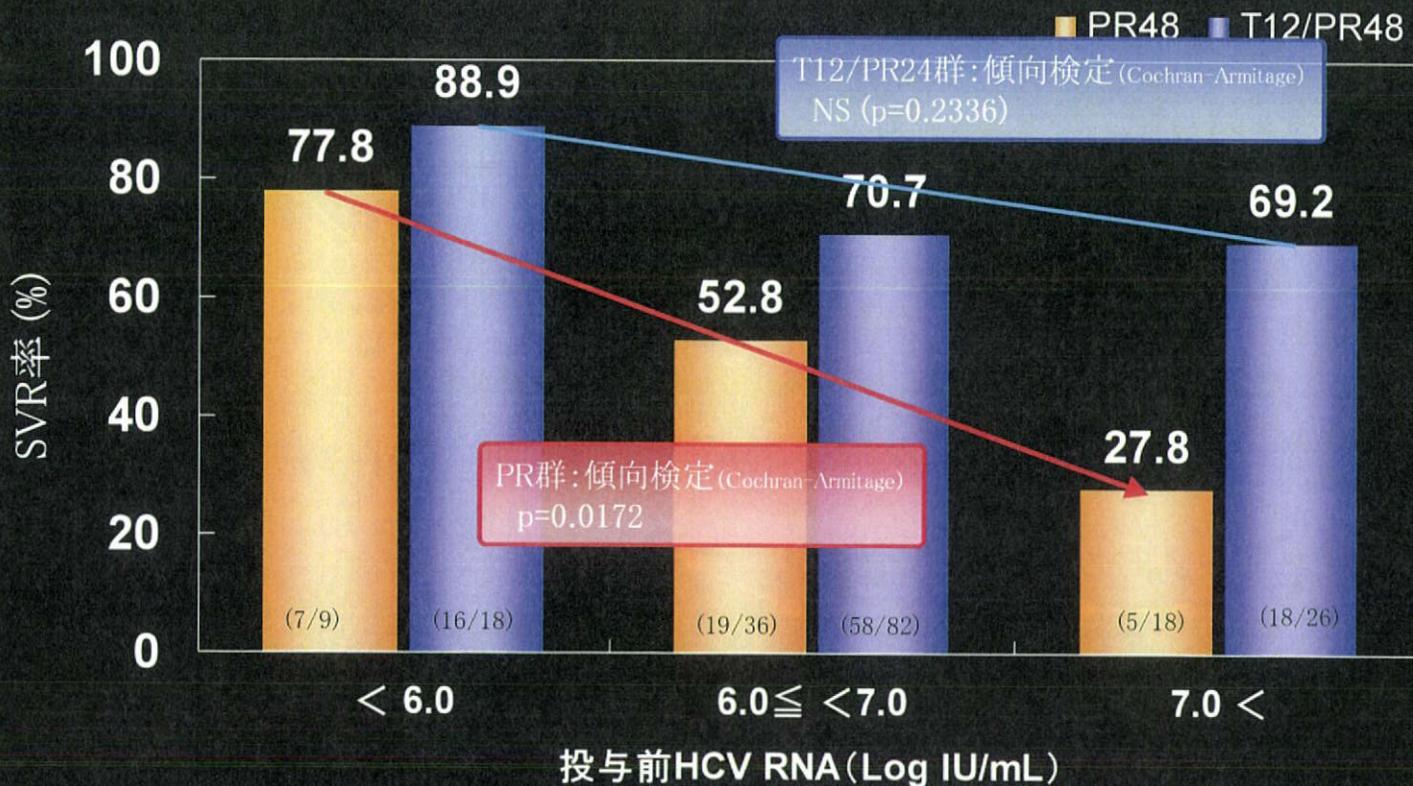
初回治療例



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

SVR 率(投与前HCV RNA量別)

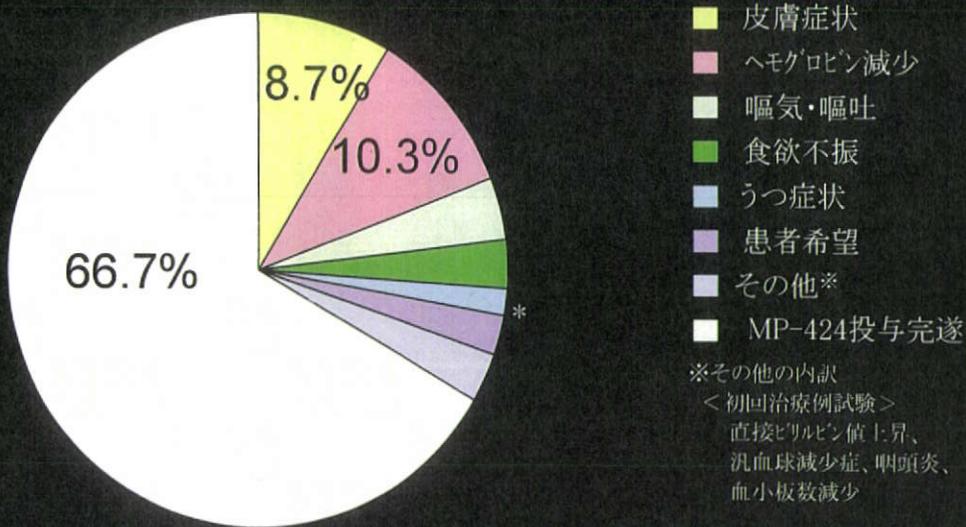
初回治療例



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

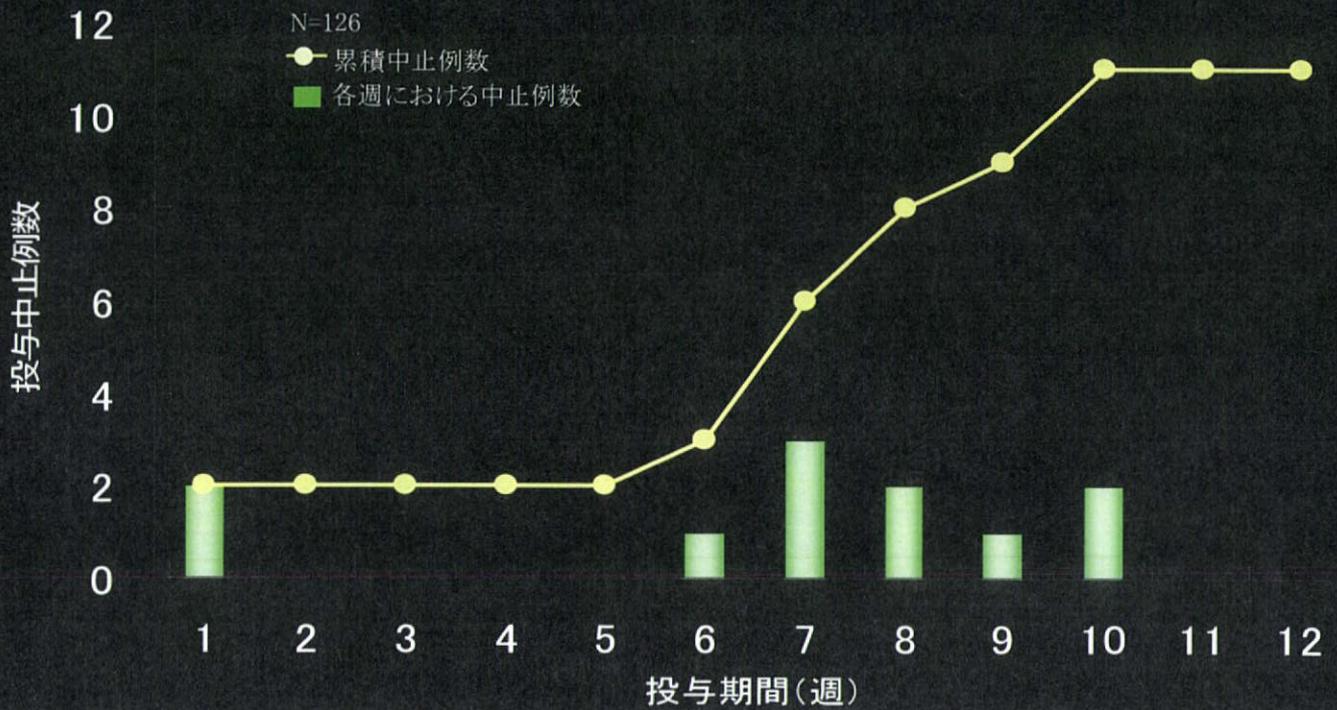


※その他の内訳
 <初回治療例試験>
 直接ビリルビン値上昇、
 汎血球減少症、咽頭炎、
 血小板数減少

*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

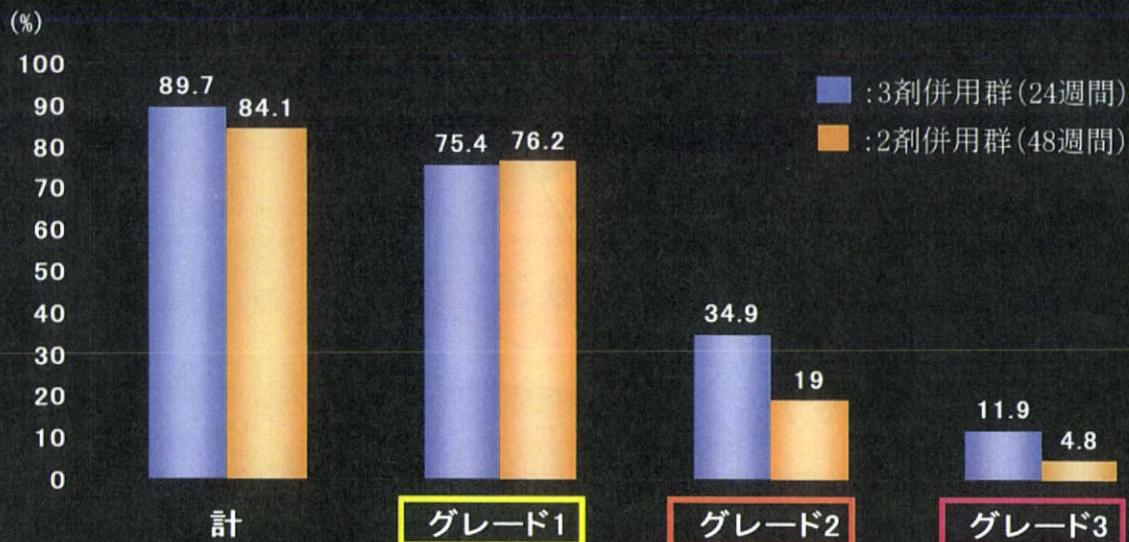
皮膚症状発現に伴う投与時期別中止例数

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】

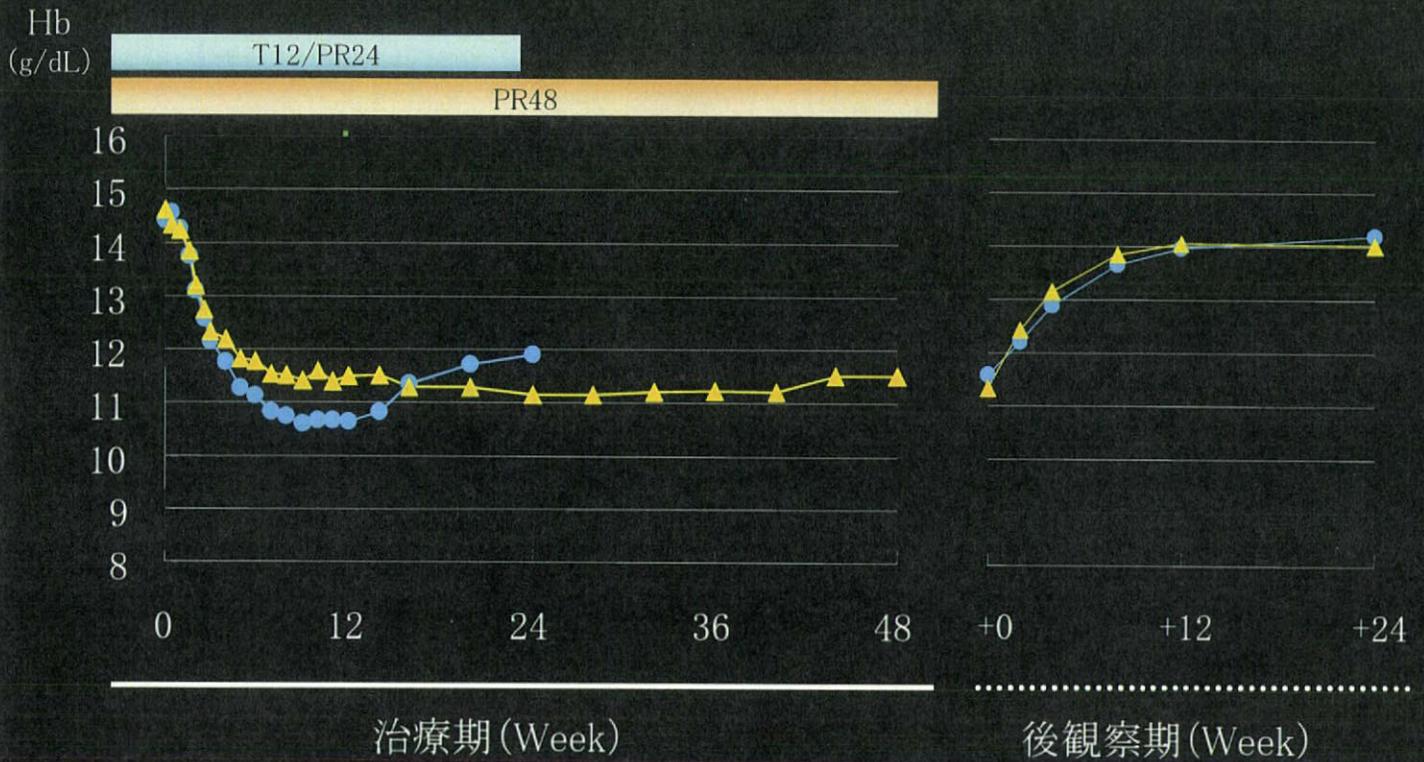
グレード1: 体表面積の50%以下(限局性)

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

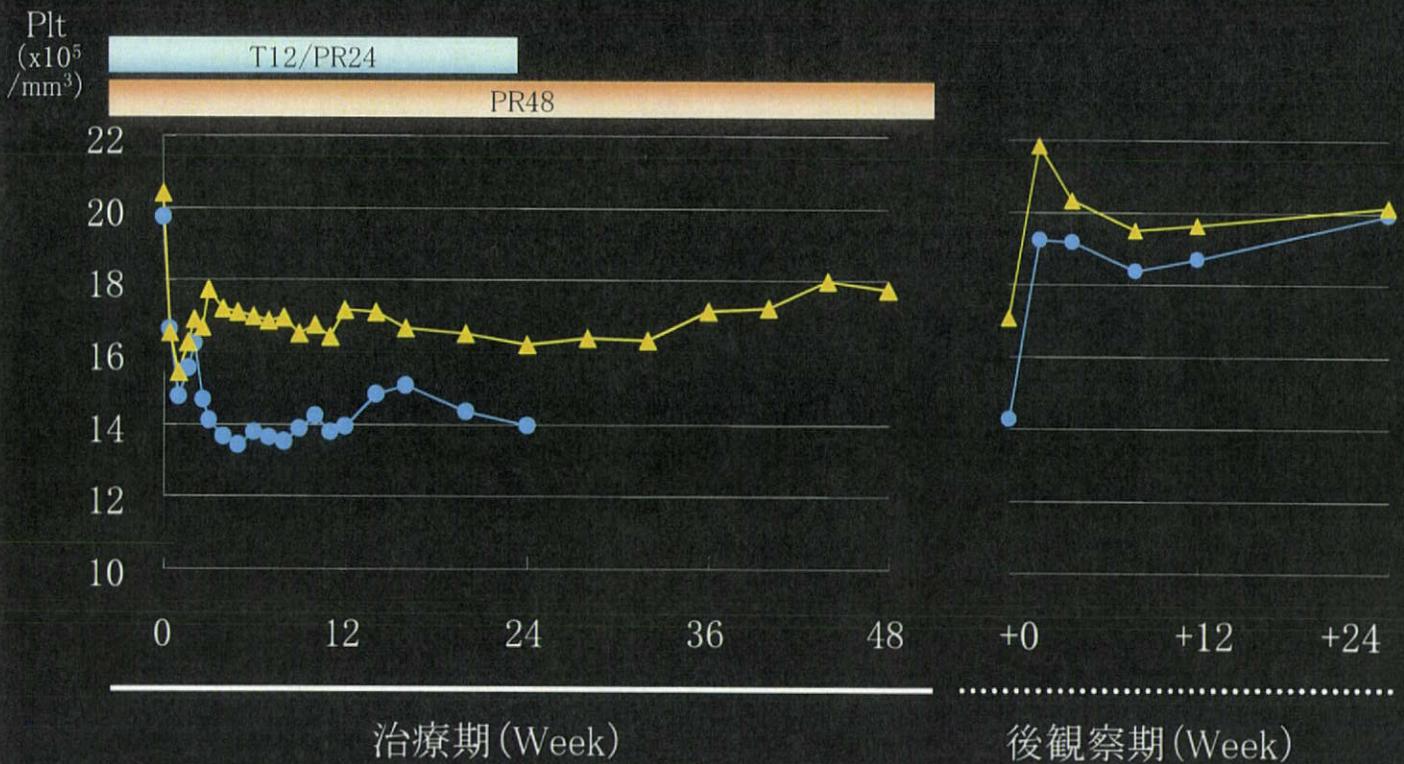
初回治療例



Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

血小板数推移

初回治療例



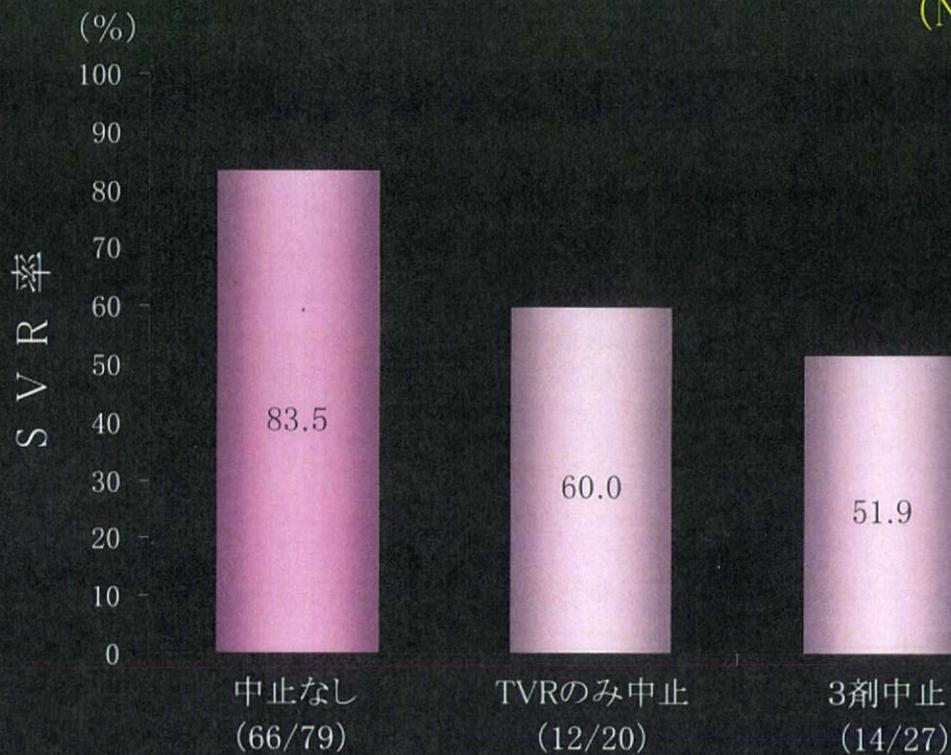
血小板数減少による中止:

3剤併用群 2例

Kumada H et al, J. Hepatology 2011 in press

治験薬投与中止の有無別SVR率

(Naïve n=126)



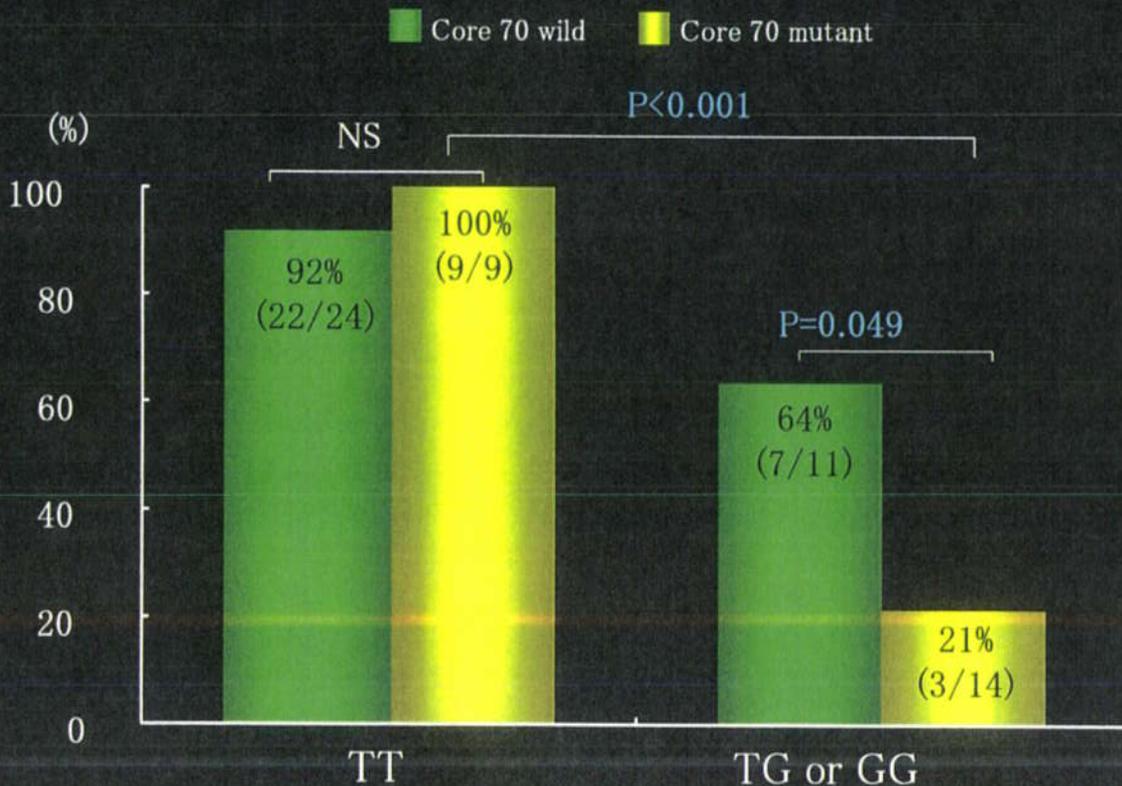
IL-28BのSNPあるいはCore変異からみた
Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の効果

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



Akuta N, Kumada H, Hepatology 2010 .52.421-429より改変

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)	

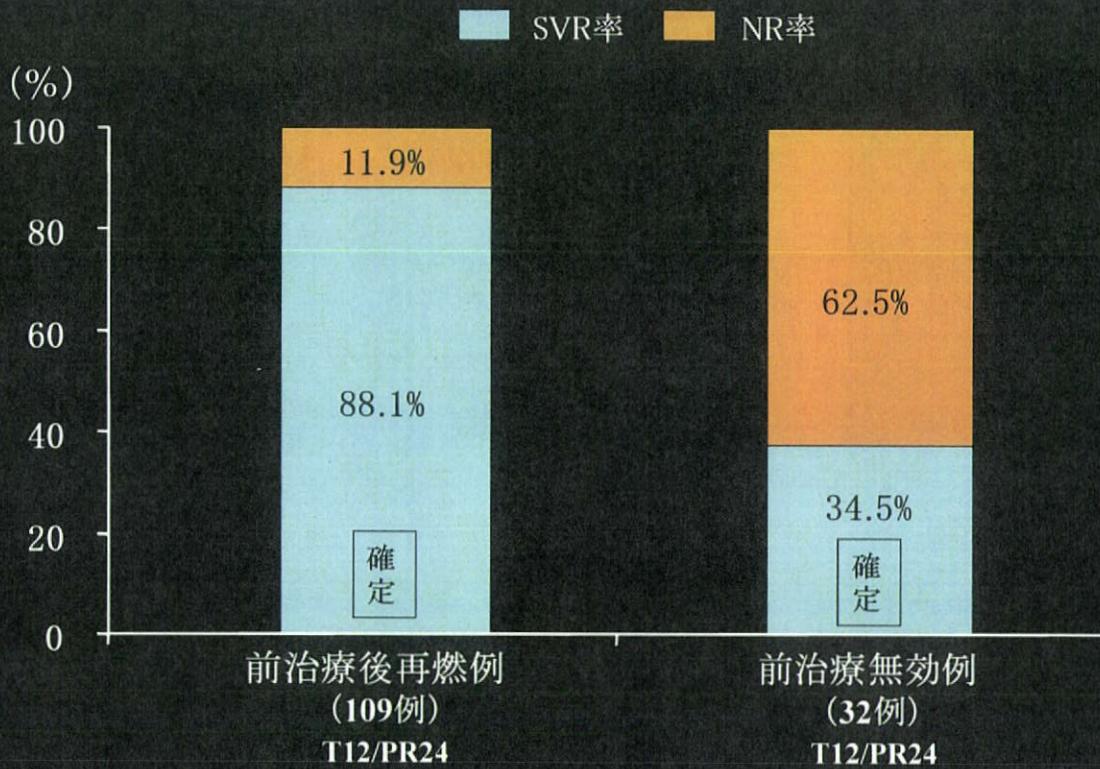
計26個のパラメーターから多変量解析を施行。

Akuta N, Kumada H, Hepatology 2010 .52.421-429より改変

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		

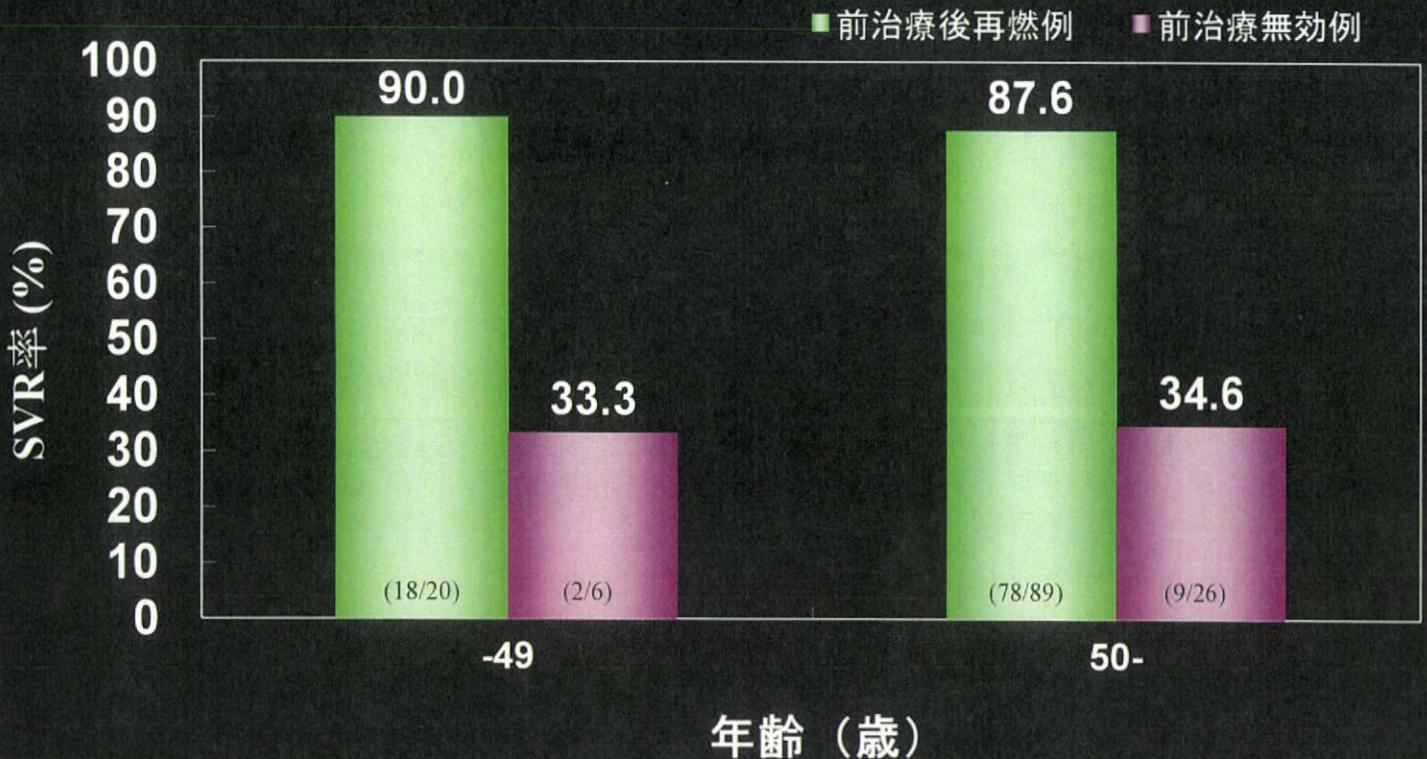
前治療後再燃・無効例に対する Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績



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

SVR率 (年齢別)

再燃例・無効例

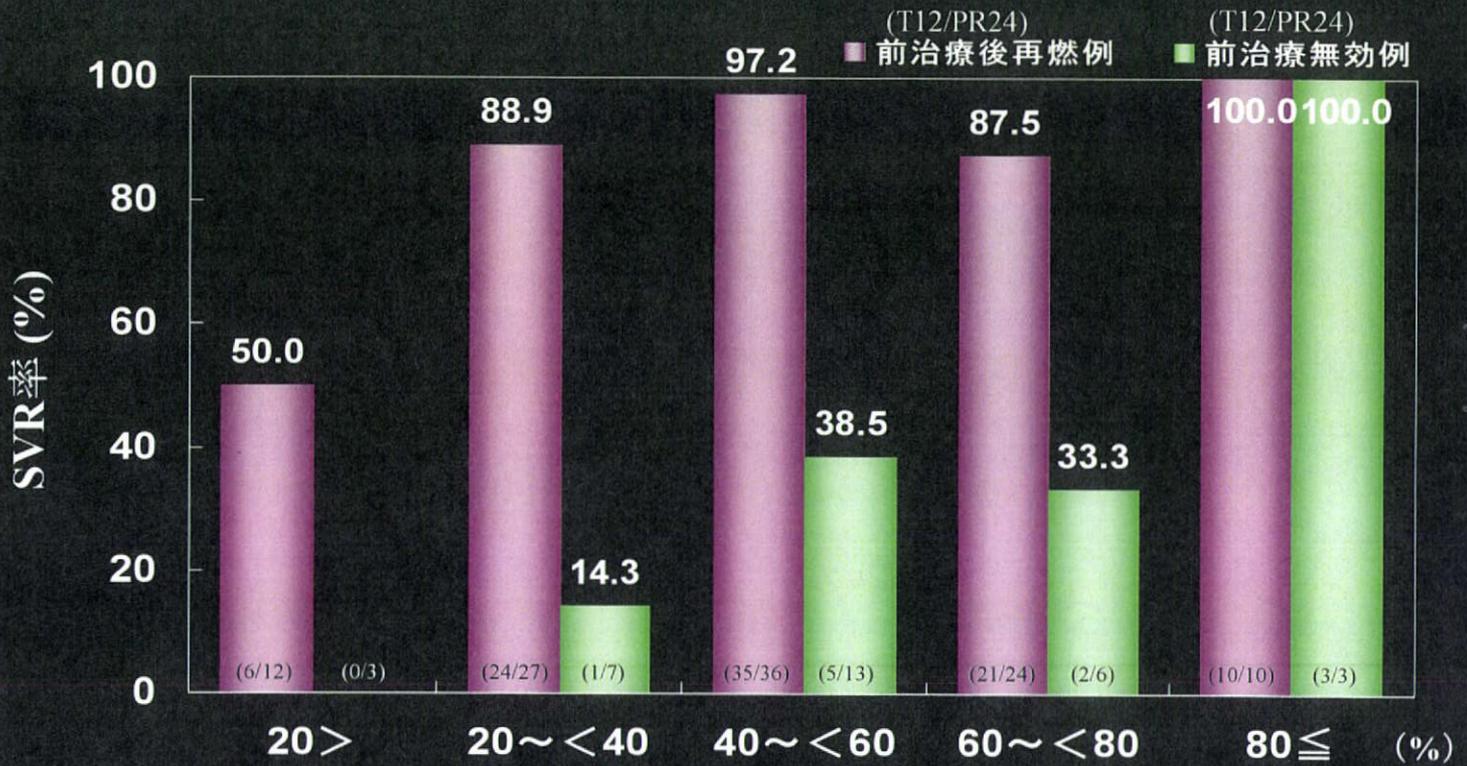


T : Telaprevir (MP-424) 、 P : Peg-IFN、 R : Ribavirin

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

SVR率 (RBVのadherence別)

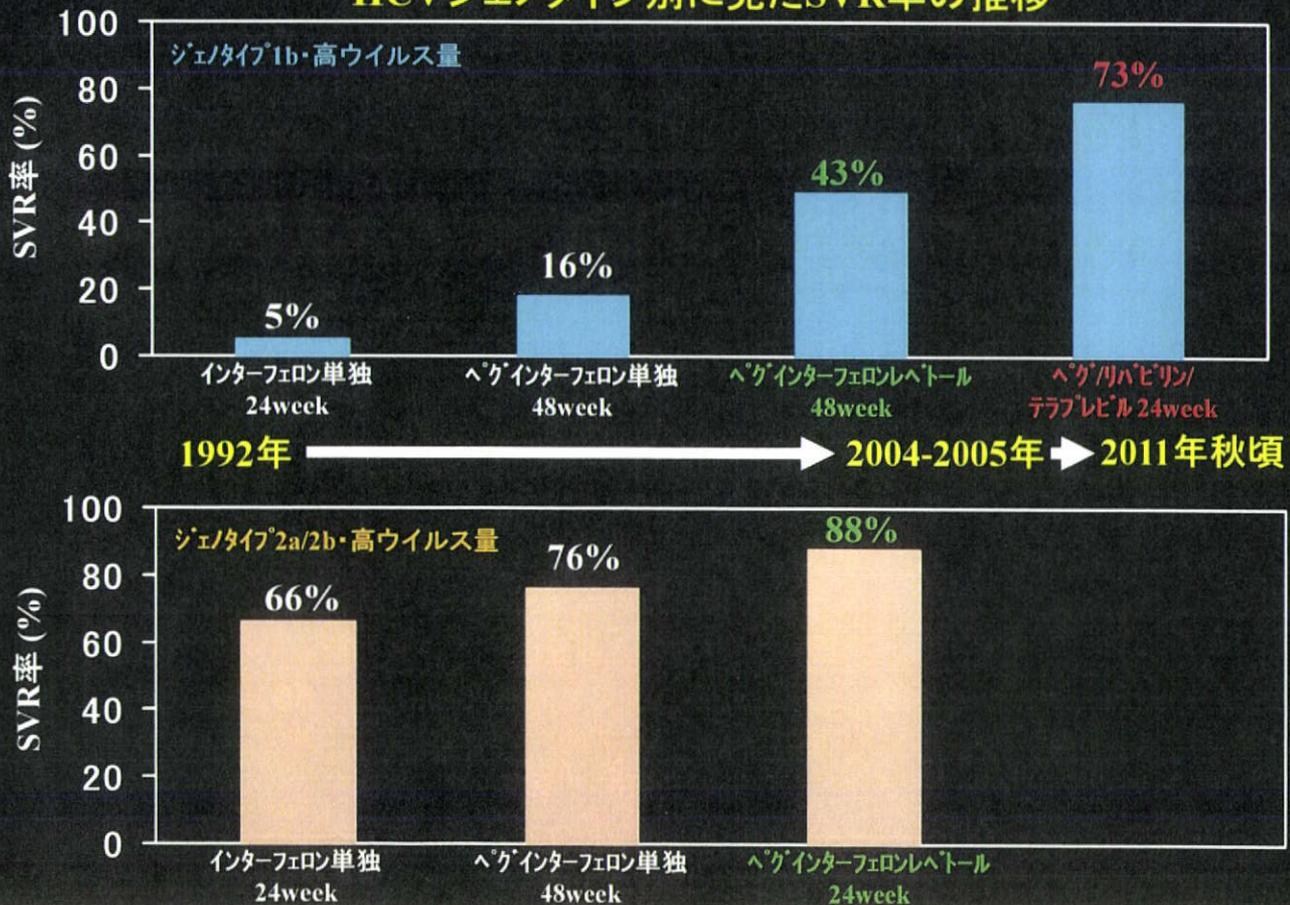
再燃例・無効例



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



C型慢性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、安全性等について (案)

1. 有効性及び対象について

- セログループ 1 の C 型慢性肝炎に対する、ペグインターフェロン、リバビリン及びテラプレビル 3 剤併用療法 (以下単に「3 剤併用療法」という。) の治療効果 (SVR 率) は、初回治療例、再治療例ともに既存治療と比べて高いと報告されている。
 - 初回治療例、再治療例ともに 3 剤併用療法の治療効果 (SVR 率) は、24 週治療群と 48 週治療群の間で有意差を認めなかったと報告されている。
- 注) SVR 率 (sustained virological response) : 治療終了後 6 ヶ月の時点まで HCV-RNA 陰性が持続している割合

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.
Ira M. Jacobson et al. N Engl J Med 2011;364:2405-2416
 - i Genotype1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 1088 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 3)。T12PR 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週 (最初の 12 週でウイルスが陰性化しなければ計 36 週) 投与する群 : 363 例、T8PR 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 8 週投与、その後 Placebo+Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 4 週、続けて Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週 (最初の 12 週でウイルスが陰性化しなければ計 36 週) 投与する群 : 364 例、PR 群; Placebo+Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週、続けて Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 36 週投与する群 : 361 例。
 - ii プライマリエンドポイントの SVR は、それぞれ T12PR 群:75%、T8PR 群:69%、PR 群:44% であり、Telaprevir を含む 3 剤併用群がペグリバ併用群より有意に高かった (P<0.001)。
- ② Telaprevir for retreatment of HCV infection.
Stefan Zeuzem et al. N Engl J Med 2011;364:2417-2428
 - i Genotype1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎で、前治療の Peg-Interferon +Ribavirin に対する Relapse 例または PR、NR 例の 663 例を対象にしたランダム化比

較試験 (phase 3)。T12PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 36 週投与する群:266 例、lead-in T12PR48 群;まず Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 4 週、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、続いて Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 32 週投与する群: 264 例、PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 48 週投与する群: 133 例。

- ii 全体の SVR は、それぞれ T12PR48 群: 64%、lead-in T12PR48 群: 66%、PR48 群: 17%であり、ペグリバ併用群に比して Telaprevir を含む 3 剤併用群で有意に高率であった (P<0.001)。また、前治療への反応別では、Relapse 例での SVR はそれぞれ、83%、88%、24%、PR+NR 例の SVR はそれぞれ、41%、41%、9%であった。

③ Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV Genotype 1 infection.

John G McHutchinson et al. N Engl J Med 2009;360:1827-1838

- i Genotype 1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 250 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。T12PR24 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週投与する群: 79 例、T12PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 36 週投与する群: 79 例、T12PR12 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与する群: 17 例、PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 48 週投与する群: 75 例。
- ii SVR は、それぞれ T12PR24 群: 61%、T12PR48 群: 67%、T12PR12 群: 35%、PR48 群: 41%であり、ペグリバ併用群に比して Telaprevir を含む 3 剤併用群 (T12PR12 群を除く) で有意に高率であった (P=0.02、P=0.002)。

④ Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.

Christophe Hezode et al. N Engl J Med 2009;360:1839-1850

- i Genotype 1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 334 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。T12PR12 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与する群: 84 例、T12PR24 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週投与する群: 83 例、T12P12 群; Peg-IFN alfa-2a+Telaprevir を 12 週投与する群: 82 例、PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 48 週投与する群: 85 例。
- ii SVR は、それぞれ T12PR12 群: 60%、T12PR24 群: 69%、T12P12 群: 36%、PR48 群: 46%であり、PR48 群と比較して SVR が有意に高率であったのは T12PR24 群: 69%のみであった (P=0.004)。

⑤ Telaprevir for previously treated chronic HCV infection.

John G. McHutchinson et al. N Engl J Med 2010;362:1292-1303

- i Genotype 1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎で、前治療の Peg-Interferon + Ribavirin に対する Relapse 例、Breakthrough 例、及び NR 例の 453 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。T12PR24 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+ Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週投与する群: 115 例、T24PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+Telaprevir を 24 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 24 週投与する群: 113 例、T24P24 群; Peg-IFN alfa-2a+ Telaprevir を 24 週投与する群: 111 例、PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 48 週投与する群: 114 例。
- ii SVR は、それぞれ T12PR24 群: 51%、T24PR48 群: 53%、T24P24 群: 24%、PR48 群: 14%であり、Telaprevir を含む 3 剤併用療法の 2 群で既存治療の PR 群より有意に高率であった (P<0.001)。また、前治療への反応別では、Relapse 例での SVR はそれぞれ、69%、76%、42%、20%、Breakthrough 例での SVR はそれぞれ、57%、62%、36%、40%、及び NR 例での SVR はそれぞれ、39%、38%、11%、9%であった。

⑥ Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C.

Patrick Marcellin et al. Gastroenterology 2011;140:459-468

- i Genotype 1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 161 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2) で投与期間はいずれも 3 剤併用 12 週のあとに Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 または 36 週投与する。q8h alfa-2a 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+ Telaprevir 750mg を 8 時間毎: 40 例、q8h alfa-2b 群; Peg-IFN alfa-2b+Ribavirin+ Telaprevir 750mg を 8 時間毎: 42 例、q12h alfa-2a 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+ Telaprevir 1125mg を 12 時間毎: 40 例、q12h alfa-2b 群; Peg-IFN alfa-2b+Ribavirin+Telaprevir 1125mg を 12 時間毎: 39 例。
- ii SVR はそれぞれ、q8h alfa-2a 群: 85%、q8h alfa-2b 群: 81%、q12h alfa-2a 群: 82.5%、q12h alfa-2b 群: 82.1%であり、治療群間に差は認めなかった。また、Telaprevir の投与法別 (q8h 又は q12h)、Peg-IFN の種類別 (alfa-2a 又は alfa2b) でみても SVR に有意差はみられなかった。

⑦ Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.

Hiromitsu Kumada et al. Journal of Hepatology 2011; in press

- i Genotype 1 の C 型慢性肝炎の初回治療例 161 例を対象にしたランダム化比較試験。T12PR24 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin+ Telaprevir を 12 週投与、その後 Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin を 12 週投与する群: 126 例、PR48 群; Peg-IFN alfa-2a+Ribavirin

を48週投与する群：63例。

- ii SVRは、それぞれT12PR24群：73%、PR48群：49.2%であり、Telaprevirを含む3剤併用療法群で既存治療のPR群より有意に高率であった (P=0.002)。

2. 安全性について

- 副作用による治療中止例や重篤な副作用の報告は、3剤併用療法の方が、既存治療と比較して多いと報告されている。
- 3剤併用療法の副作用としては、皮疹や高度の貧血が多いと報告されており、少数ではあるが、Stevens-Johnson症候群等の重篤な皮膚障害も報告されている。

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.
Ira M. Jacobson et al. N Engl J Med 2011;364:2405-2416
 - i Genotype1の肝生検で証明されているC型慢性肝炎の初回治療例1088例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 3)。
 - ii 副作用のために治療を中止した症例は、それぞれT12PR群:10%、T8PR群:10%、PR群:7%であった。また重篤な有害事象は、それぞれ9%、9%、7%であった。
- ② Telaprevir for retreatment of HCV infection.
Stefan Zeuzem et al. N Engl J Med 2011;364:2417-2428
 - i Genotype1の肝生検で証明されているC型慢性肝炎で、前治療のPeg-Interferon+Ribavirinに対するRelapse例またはPR、NR例の663例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 3)。
 - ii 副作用のために治療を中止した症例はTelaprevir群で13%、PR群で3%、重篤な有害事象はTelaprevir群で12%、PR群で3%とTelaprevir群で多かった。
- ③ Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV Genotype 1 infection.
John G. McHutchinson et al. N Engl J Med 2009;360:1827-1838
 - i Genotype1の肝生検で証明されているC型慢性肝炎の初回治療例250例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。
 - ii 副作用のために治療を中止した症例はTelaprevir群で21%、PR群で11%、重篤な有

害事象は Telaprevir 群で 10%、PR 群で 5%と Telaprevir 群で多かった。重篤な有害事象のうち皮疹と貧血は Telaprevir 群のみで認められた。

④ Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection.

Christophe Hezode et al. N Engl J Med 2009;360:1839-1850

- i Genotype1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 334 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。
- ii 副作用のために治療を中止した症例は Telaprevir 群で 12%、PR 群で 7%であった。皮疹と皮膚掻痒症の副作用は、Telaprevir 群で多く報告され、3 剤併用群の 7%が皮疹のために治療を中止したが、重篤な皮疹の発症例はみられなかった。

⑤ Telaprevir for previously treated chronic HCV infection.

John G. McHutchinson et al. N Engl J Med 2010;362:1292-1303

- i Genotype1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎で、前治療の Peg-Interferon +Ribavirin に対する Relapse 例、Breakthrough 例、及び NR 例の 453 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。
- ii 副作用のために治療を中止した症例は Telaprevir 群で 15%、PR 群で 4%であり、Telaprevir 群の中止理由では皮膚障害が最多であった。Grade3 の副作用は、それぞれ T12PR24 群 : 17%、T24PR48 群 : 24%、T24P24 群 : 18%、PR48 群 : 11%であった。

⑥ Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C.

Patrick Marcellin et al. Gastroenterology 2011;140:459-468

- i Genotype1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 161 例を対象にしたランダム化比較試験 (phase 2)。
- ii 全体で副作用のために治療を中止した例は 8.1%で、4.3%が皮疹、2.5%が貧血のために中止した。また重篤な有害事象は 12.4%で報告され、貧血が 3.1%で最も多く、皮疹が 2.5%で続いた。

⑦ Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.

Hiromitsu Kumada et al. Journal of Hepatology 2011;

- i Genotype 1 の C 型慢性肝炎の初回治療例 161 例を対象にしたランダム化比較試験。
- ii 副作用のために治療を中止した症例は Telaprevir 群で 16.7%、PR 群で 22.2%であった。Grade 3 の貧血は Telaprevir 群のみで報告され 11.1%であった。Grade 2 以上の皮膚障害の副作用は、T12PR24 群 : 46.8%、PR48 群 : 23.8%と、Telaprevir 群で多く

報告され、Telaprevir 群では Stevens-Johnson 症候群を含む重篤な皮膚障害が 3 例報告された。

*Peg-IFN：ペグインターフェロン

2. 対応方針（案）

- C型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法を医療費助成の対象とする。
- 対象患者は、HCV-RNA 陽性の C 型慢性肝炎で、肝がんの合併のない者とする。
- 助成回数は 1 回とする。ただし、過去に 3 剤併用療法以外のインターフェロン治療歴がある者も助成の対象とする。
- 臨床試験において副作用による重篤な皮膚障害の発現が報告されていることから、3 剤併用療法の実施は、日本皮膚科学会皮膚科専門医（日本皮膚科学会が認定する専門医主研修施設又は研修施設に勤務する者に限る。）と連携し、日本肝臓学会肝臓専門医が常勤する医療機関に限定することとする。