

Press Release

この資料は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim GmbH) が 11 月 8 日に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したものです。なお、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。この資料の内容および解釈についてはオリジナルが優先することをご了承ください。

BI 201335 NA、治療困難な遺伝子型ウイルスを持つ C 型慢性肝炎患者において、治療期間を短縮させるとともに、ウイルス学的著効 (SVR) 達成率を向上させることを示唆^{1,2}

-米国肝臓病学会 (AASLD) で、SILEN-C1 (サイレンス ワン) および SILEN-C3 (サイレンス スリー) 試験結果が発表

2011 年 11 月 8 日、米国／サンフランシスコ、ドイツ／インゲルハイム

ベーリンガーインゲルハイムはこのほど、ジェノタイプ 1 型という治療困難な遺伝子型の C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に感染しており、初めて治療を受ける (未治療の) 患者を対象に、同社が開発中の次世代プロテアーゼ阻害剤 BI 201335 NA を、ペグインターフェロン／リバビリンに上乗せして投与した際の有用性を検討する 2 つのフェーズ 2b 試験結果を公表しました^{1,2}。

これらの試験結果は、米国サンフランシスコで開催された 2011 年米国肝臓病学会 (AASLD) 総会のオーラルセッションで発表されたものです。

SILEN-C3 (サイレンス スリー) 試験結果は、ペグインターフェロン／リバビリンのみを併用した 48 週間の治療に対し、BI 201335 NA を上乗せ投与することで治療期間は 24 週間 (BI 201335 NA の投与期間は 12 週間) に短縮した上で、持続的ウイルス学的著効 (SVR: sustained viral response: ウイルス学的に、治癒したかどうかをみる指標) 達成率の向上を示唆するものでした^{1,3}。また、SILEN-C1 (サイレンス ワン) 試験結果は、BI 201335 NA を用いることで、治療効果を得にくい遺伝子型のウイルスを持つ患者集団での SVR を向上させることを示唆するものでした^{4,5}。

ベーリンガーインゲルハイム 医薬開発担当上級副社長の Prof. クラウス・デュギは次のように述べました。「C 型慢性肝炎患者における治療期間を短縮することは、本疾患の優れた治療法の提供を目指す我々ベーリンガーインゲルハイムの重要な目標の 1 つです。SILEN-C3 試験が示唆するものは、初めて治療を受ける C 型慢性肝炎患者の多くが、BI 201335 NA の投与期間



2011年11月22日

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部

東京都品川区大崎2-1-1

ThinkPark Tower

Tel: 03-6417-2145

Fax: 03-5435-2920



当プレスリリースは、弊社HPからも
ご覧になれます。

www.boehringer-ingelheim.co.jp

を 12 週間としながら治療奏効が得られるとの有望な結果です¹。治療効果が得にくいことから治療困難な遺伝子型ウイルスを有する C 型慢性肝炎患者さんを対象とした SILEN-C1 試験結果もまた期待が持てるもので、2013 年に見込まれる BI 201335 NA のフェーズ 3 試験の結果が大いに待ち望まれます²⁻⁵。」

SILEN-C3 試験結果から、eRVR (extended rapid viral response: この試験では、ウイルス量が投与 4 週時点で 25 IU/mL 未満、かつ投与 8~12 週時点で定量限界値未満と定義) を達成した患者では、BI 201335 NA による治療が、SVR を達成するのに 12 週間で十分であったことも示されました。すなわち 12 週目より前に血中 HCV-RNA 量が検出限界値未満となった患者では、BI 201335 NA による治療期間 (12 週間または 24 週間) にかかわらず、SVR 達成率は同様でした (82% < 12 週間 >、81% < 24 週間 >)¹。

また SILEN-C1 試験解析から、ペグインターフェロン/リバビリンのみを併用した群では 56.3% が SVR を達成したのに対し、BI 201335 NA 240 mg 1 日 1 回を上乗せ投与した群での SVR は 83.1% であることが示されました ($p < 0.0001$)。ジェノタイプ 1a 型といった遺伝子系型の HCV に感染した患者、または患者自身の IL-28B をコードする遺伝子の遺伝子多型 (rs12979860) が non-CC (TT+CT) アリル (マイナーアリル) を有するなど、いわゆる治療効果が得られにくい患者の多くについても SVR を達成することが出来ました。

- 具体的には、ペグインターフェロン/リバビリンに BI 201335 NA 240 mg 1 日 1 回を加えた併用療法では、ジェノタイプ 1a 型遺伝子型ウイルスを持つ C 型慢性肝炎患者 (n=32) の 82%、ジェノタイプ 1b 型遺伝子型ウイルスを持つ C 型慢性肝炎患者 (n=38) の 84% が、SVR を達成しました。なおジェノタイプ 1 型の中でもジェノタイプ 1a 型は、ジェノタイプ 1b 型よりも治療抵抗性となりやすい遺伝子型ウイルスです。
- また、ペグインターフェロン/リバビリンに BI 201335 NA 240 mg 1 日 1 回を加えた併用療法では、IL-28B 遺伝子が non-CC アリルを有する患者 (n=29) の 71%、CC アリル (メジャーアリル) を有する患者 (n=11) の 100%、IL-28B の遺伝子多型が確認できなかった患者 (n=31) の 86% で SVR を達成しました。一方、ペグインターフェロン/リバビリンのみでは、non-CC アリルを有する患者が SVR を達成できる可能性は高くありませんでした²。

なお、ジェノタイプ 1 型という遺伝子型のウイルスを有する C 型慢性肝炎患者は、最も治療の効果が得られにくいことが知られています³。また IL-28B 遺伝子多型が non-CC アリルの患者は、CC アリルを有する患者よりも SVR を達成しにくく、治療奏効率には約 7 倍の差があることを示す試験結果もあります⁶。

試験詳細:

SILEN-C3: 未治療のジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者を対象に、ペグインターフェロン アルファ-2a/リバビリンに BI 201335 NA を併用した 12 週間または 24 週間の治療成績¹

(Oral presentation at AASLD: November 6)

この非盲検フェーズ 2 試験では、未治療のジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者 159 人を対象に、12 週間または 24 週間の投与期間に分けて、BI 201335 NA 120 mg 1 日 1 回投与群とプラセボ投与群にそれぞれランダムに割り付けしました。いずれの群においても、ペグインターフェロン/リバビリン併用投与による 3 日間の導入期を設け、またペグインターフェロン/リバビリンによる治療は、全投与群とも 24 週間継続されました。eRVR(この試験では、ウイルス量が投与 4 週時点で 25 IU/mL 未満、かつ投与 8~12 週時点で定量限界値未満と定義)を達成しなかった患者には、ペグインターフェロン/リバビリンによる治療が 48 週目まで継続されました¹。

HCV プロテアーゼ阻害剤 BI 201335 NA による治療で持続的かつ高い SVR 率を達成—様々なベースライン因子を有する未治療患者を対象とした SILEN-C1 試験の結果²

(Oral presentation at AASLD: November 8)

SILEN-C1 はプラセボ対象二重盲検ランダム化比較試験であり、未治療のジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者 429 人が、以下の 4 群に 1:1:2:2 の割合で割り付けられました。各投与群で BI 201335 NA は 24 週間投与され、ペグインターフェロン/リバビリンは 24 週間または 48 週間投与されました。

- ・プラセボ群(3 日間のペグインターフェロン/リバビリン併用投与導入期あり)
- ・BI 201335 NA 120 mg 1 日 1 回投与群(3 日間のペグインターフェロン/リバビリン併用投与導入期あり)

- ・BI 201335 NA 240 mg 1 日 1 回投与群(3 日間のペグインターフェロン／リバビリン併用投与導入期あり)
- ・BI 201335 NA 240 mg 1 日 1 回投与群(3 日間のペグインターフェロン／リバビリン併用投与導入期なし)

今回発表された SILEN-C1 の解析では、様々なベースライン因子での SVR が評価されました。SILEN-C1 試験での全投与群の SVR 結果は、2011 年 4 月に開催された第 46 回欧州肝臓病学会議年次総会(EASL)ですでに発表されています²。

C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)について

HCV は肝臓の感染性疾患であり、慢性肝疾患および肝移植の主因となっています。HCV による慢性感染患者数は世界全体で 1 億 7,500 万人と推定されており、年間 300~400 万人が新たに感染しています。急性期でウイルス除去できる患者はわずか 20~45%ほどです。その他の慢性感染患者のうち、20%が平均 20 年以内に肝硬変を発症します。肝硬変発症後の死亡率は年間 2~5%です。HCV 感染による末期の肝疾患は現在、欧米諸国における肝移植の主因となっています。

ベーリンガーインゲルハイムとウイルス性疾患領域について

ベーリンガーインゲルハイムは、ウイルス性疾患をはじめとする 6 つの疾患領域を対象に、7,500 人以上の研究者がグローバル R&D ネットワークで学術研究に取り組んでいます。HCV に関する現在進行中の研究プログラム以外にも、ベーリンガーインゲルハイムは抗ウイルス薬の研究開発に長年携わってきており、HIV 治療用の化合物(非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤として世界で初めて承認されたビラミューン[®])などが開発されました。カナダのラヴァル研究所では 1990 年代初頭からウイルス性疾患の研究を行っており、アンメットニーズの高い新しい治療薬の開発に力を注ぎ、成果を上げています。

ベーリンガーインゲルハイムと C 型肝炎について

ベーリンガーインゲルハイムは HCverso[™] という、現行の HCV 治療の常識を乗り越えることを目指した、この領域に特化した治療薬開発プログラムを進行させています。同プログラムは、現行の治療レジメンの壁を超え、患者のためになる革新的な HCV 治療の提供を目標としています。

BI 201335 NA は、現在開発中の経口 C 型肝炎ウイルス(HCV) NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であり、フェーズ 2b(SILEN-C)試験まで臨床試験を完了し

ています。いままでのフェーズ 2 試験結果により、フェーズ 3 試験で BI 201335 NA を検討することが支持されました。ベーリンガーインゲルハイムは更に、海外において HCV NS5B RNA 依存ポリメラーゼ阻害剤である BI 207127 NA を現在開発中であり、こちらはフェーズ 1 試験を完了しています。インターフェロンなしの経口療法(リバビリン併用/非併用下)で BI 201335 NA と BI 207127 NA の併用療法を検討するフェーズ 2 試験が現在進行中です。

ベーリンガーインゲルハイムについて

ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界 50 カ国に 145 の関連会社を持つベーリンガーインゲルハイムグループは、世界で 42,000 人の社員を有するトップ 20 の製薬企業のひとつです。1885 年の設立以来、125 年を超えてもなお、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、人々の健康および保健医療の向上に寄与すべく、ヒト用医薬品およびアニマルヘルス(動物薬)を中心にビジネスを展開しています。2009 年度は 127 億ユーロの売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の約 5 分の 1 相当額を研究開発に投資しました。

日本では、ベーリンガーインゲルハイムは半世紀にわたり企業活動を展開しています。ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が、持ち株会社として、その傘下に、完全子会社である日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(一般用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の 4 つの事業会社を統括しています。日本のグループ全体で約 3,000 人の社員が、革新的な医薬品の研究、開発、製造、販売に従事しています。

日本ベーリンガーインゲルハイムは、呼吸器、循環器、中枢神経などの疾患領域で革新的な医療用医薬品を提供しています。また、グローバルな研究・開発の一翼を担う医薬研究所を神戸に擁しています。

詳細は下記をご参照ください。

www.boehringer-ingelheim.co.jp

References

1. Dieterich, Douglas et al. SILEN-C3: Treatment for 12 or 24 weeks with BI201335 combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin (P/R) in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV infection.

2. Sulkowski, Mark et al. Treatment with the 2nd generation HCV protease inhibitor BI201335 results in high and consistent SVR rates – results from SILEN-C1 in treatment-naïve patients across different baseline factors.
3. Ghany, Marc et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, August 2011.
4. Soriano, Vicent et al. Directly acting antivirals against hepatitis C virus. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66: 1673-1686.
5. National Institutes of Health Consensus Development Program: Management of Hepatitis C, 2002. <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>.
6. British HIV Association: Gene variant that helps hepatitis C treatment may hinder HIV treatment, 2011. <http://www.bhiva.org/News.aspx?NewsID=a7503829-94b9-4d2f-bd91-1d2fbaad6e8d>.

お問い合わせ先:

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部エクスターナルコミュニケーショングループ

Tel. 03-6417-2145
Fax. 03-5435-2920