

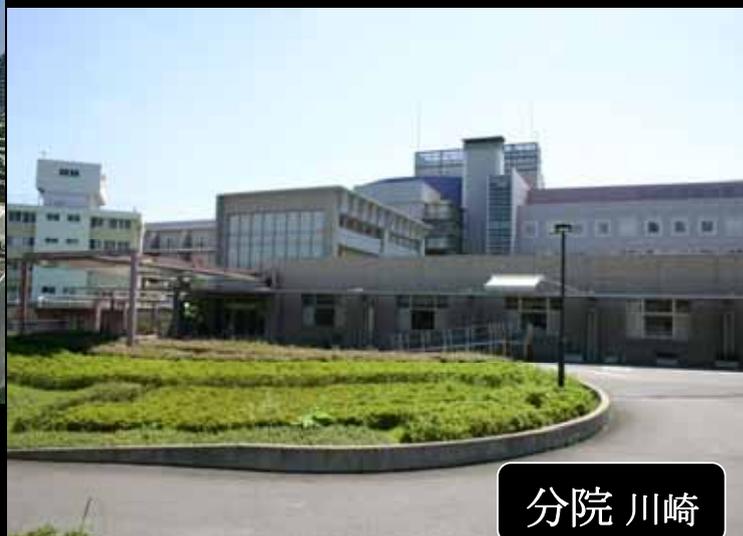
虎の門病院におけるB型・C型肝炎の治療の現状

厚生労働省 2009. 11.11



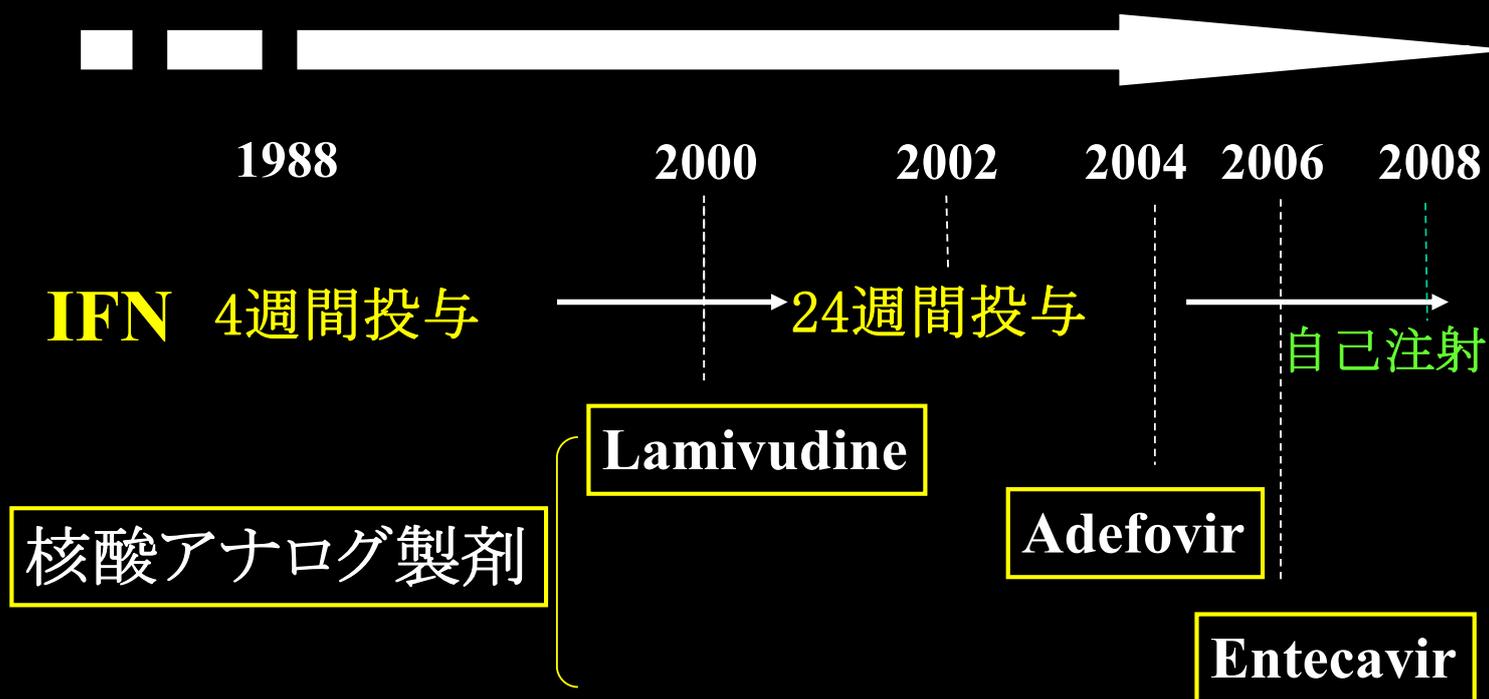
本院 東京

虎の門病院肝臓センター
熊田博光



分院 川崎

B型慢性肝炎の治療法



インターフェロン治療の長期成績

対象

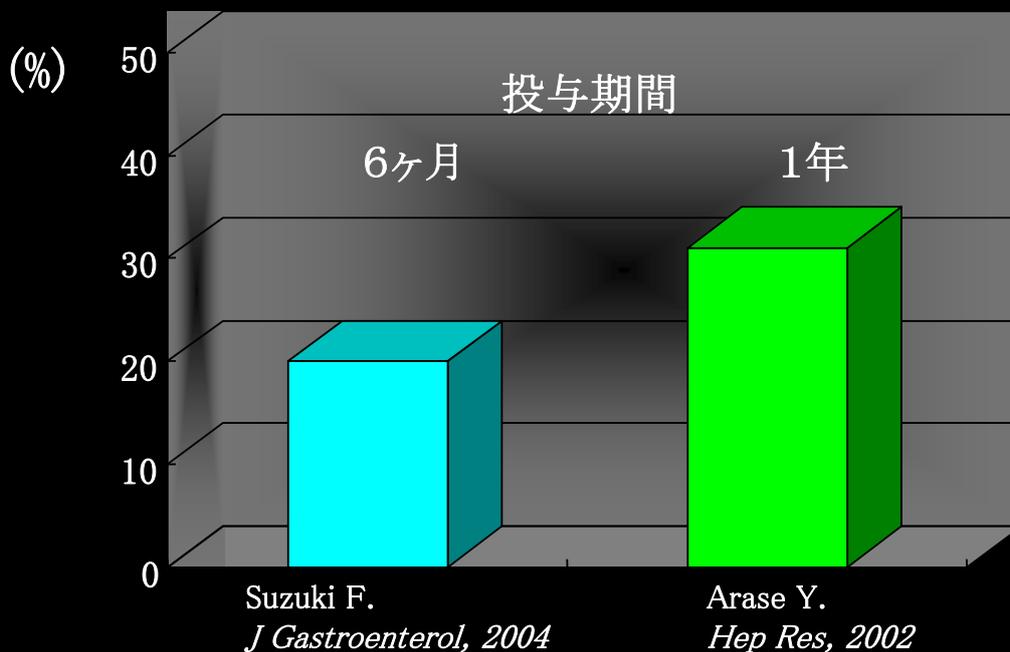
1984年から2008年までにIFN単独療法を施行した症例
(ステロイド離脱療法後のIFN投与例を除く)

Total number	560
Sex (male/female)	424/136
Age (years)*	38 (15-68)
Duration of treatment (weeks)*	26 (1-592)
Follow-up time (years)	7.5 (0.5-21.6)
AST (IU/L)*	71 (18-990)
ALT (IU/L)*	136 (12-1578)
HBeAg (+/-)	371/189
Staging of liver histology (CH/LC)	300/61
HBV genotype (A/B/C/D/H/unknown)	20/35/453/1/1/50

*median (range)

インターフェロン療法の治療効果 HBe抗原陽性症例の著効率-6ヶ月、1年投与- 効果判定(著効)6ヵ月後判定

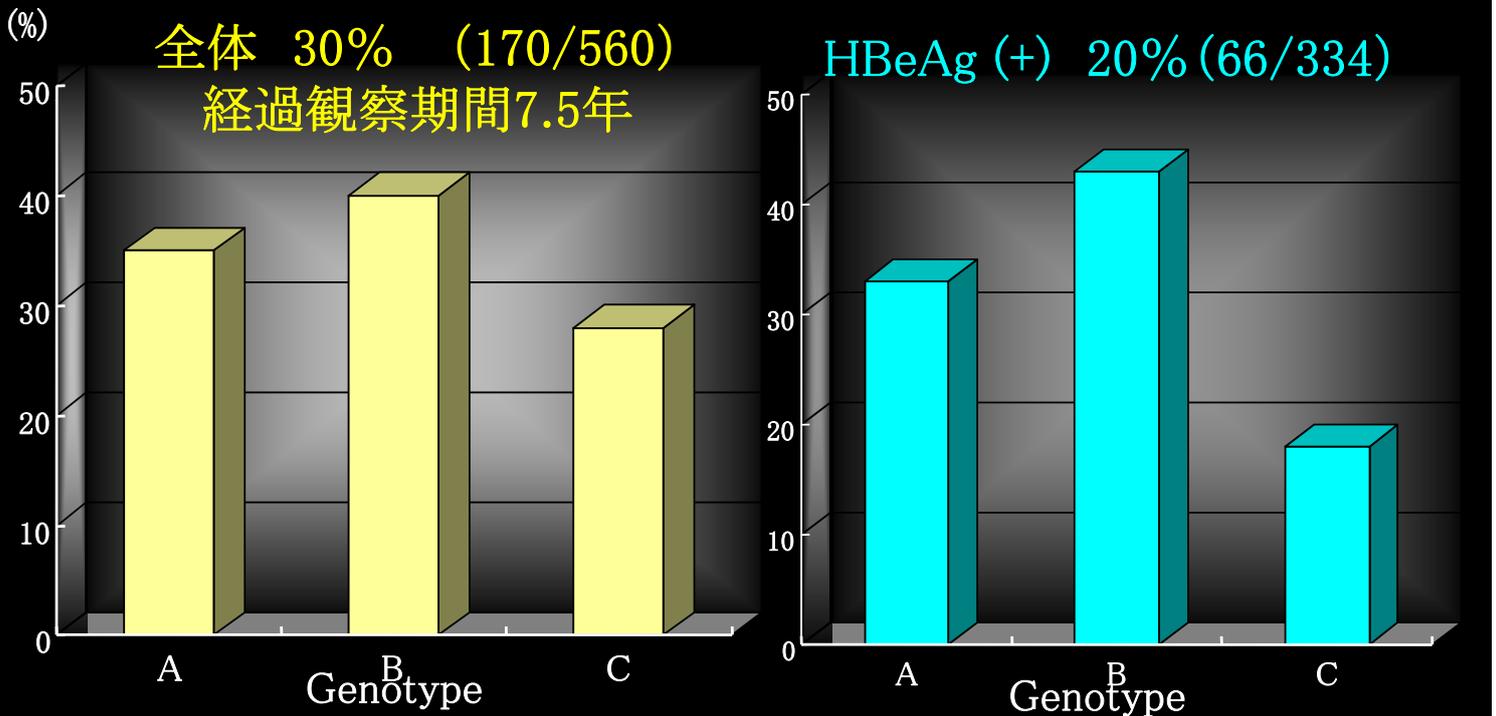
インターフェロン投与終了後6ヶ月の時点でHBeAgの陰性化、
HBV DNA陰性化(TMA < 5.7 LGE/mL)と肝機能の正常化を認めたもの



インターフェロン治療の長期成績

効果判定(著効)

最終観察時点で6ヶ月以上ALT値の正常化、HBeAgの陰性、HBV DNA量 5.0 Log copies/mL未満が持続している症例

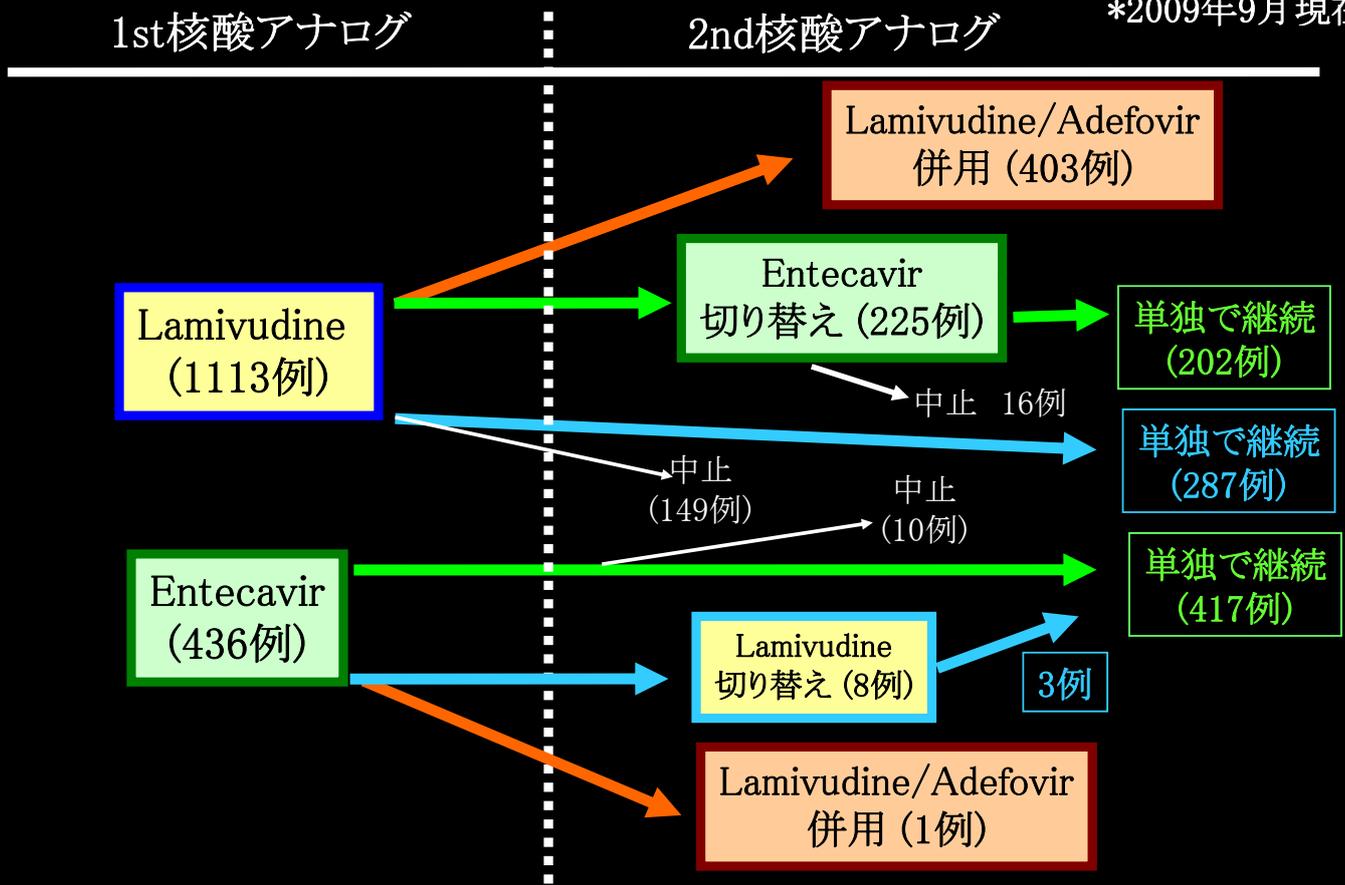


B型慢性肝炎に対する インターフェロン療法のまとめ

1. 35歳未満の若年症例に効果が高い。
2. Genotype Aが効果が高く、Genotype Cの効果が悪い。
3. ALT値が高値でDNA量(ウイルス量)が低値に始めると治療効果が高い。
4. 6ヶ月以上の投与が望ましい。

虎の門病院におけるB型肝炎に対する核酸アナログ療法の全体像

*2009年9月現在



Entecavir naïve 症例

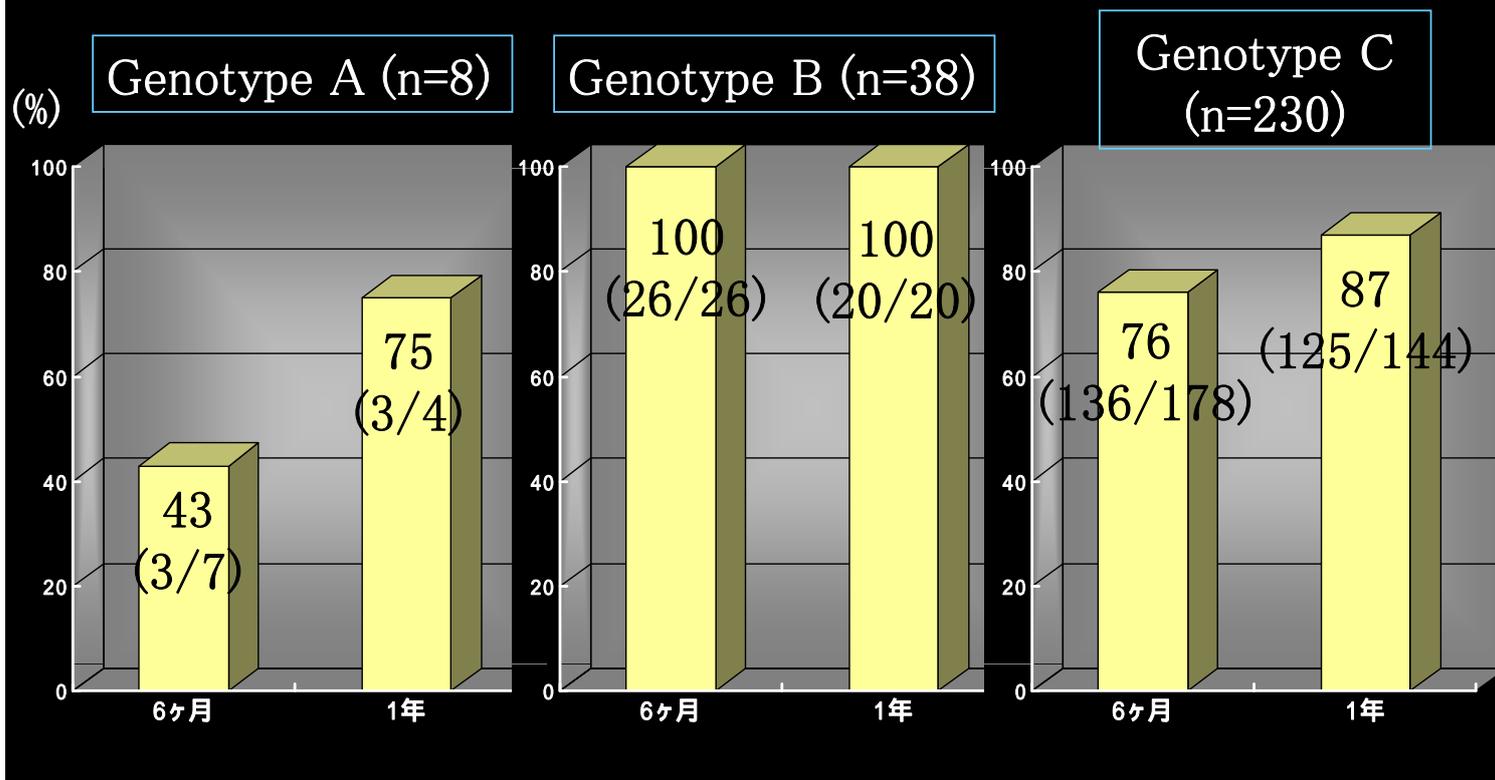
— 患者背景 —

症例数	371例
年齢*	49歳 (17-80)
性別	男性 252, 女性 119
投与期間*	1.3年 (0.6-5.1)
肝組織像	CH 258, LC 107
HBV genotype	A 8, B 38, C 230, H 1
HBeAg	(+) 172, (-) 192
HBV DNA (baseline)*	6.7 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	68 (8-1837) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.7 (0.2-14.5) (mg/dL)
Platelet (baseline)*	16.1 (2.6-32.2) (x10 ⁴ /μL)

* Median (range)

Entecavir naïve 症例のGenotype別のHBV DNA陰性化率

— Amplicor法(< 2.6 Log copies/mL) —



Lamivudine耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxilの投与成績

Adefovir dipivoxil 10mg/dayをLamivudine 100mg/dayと併用投与

症例数	323例
年齢*	47歳 (26-78)
性別	男性 264, 女性 59
投与期間*	2.1年 (0.1-5.8)
肝組織像	CH 228, LC 89
HBV genotype	A 10, B 19, C 257, D 2
HBeAg	(+) 187, (-) 129
HBV DNA (baseline)*	6.9 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	101 (12-1563) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.7 (0.2-8.0) (mg/dL)
YMDD mutant (I/V/Mix)	149/69/56 (PCR-ELMA法)

* Median (range)

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤は インターフェロンとならび治療の2本柱である

虎の門病院でのC型慢性肝炎に対する IFN療法の実態

インターフェロン単独療法 ————— 4290例 (68%)

治療目的 3165例

発癌予防目的 991例

1b高ウイルス治癒率 (12.0%)

2a、2b治癒率 (47.2%)

低ウイルス治癒率 (74.0%)

インターフェロン+リバビリン併用療法 ————— 2001例 (32%)

IFN+リバビリン: 450例

Peg-IFN+リバビリン: 1551例

1b高ウイルス治癒率 (51.0%)

2a、2b高ウイルス治癒率 (89.1%)

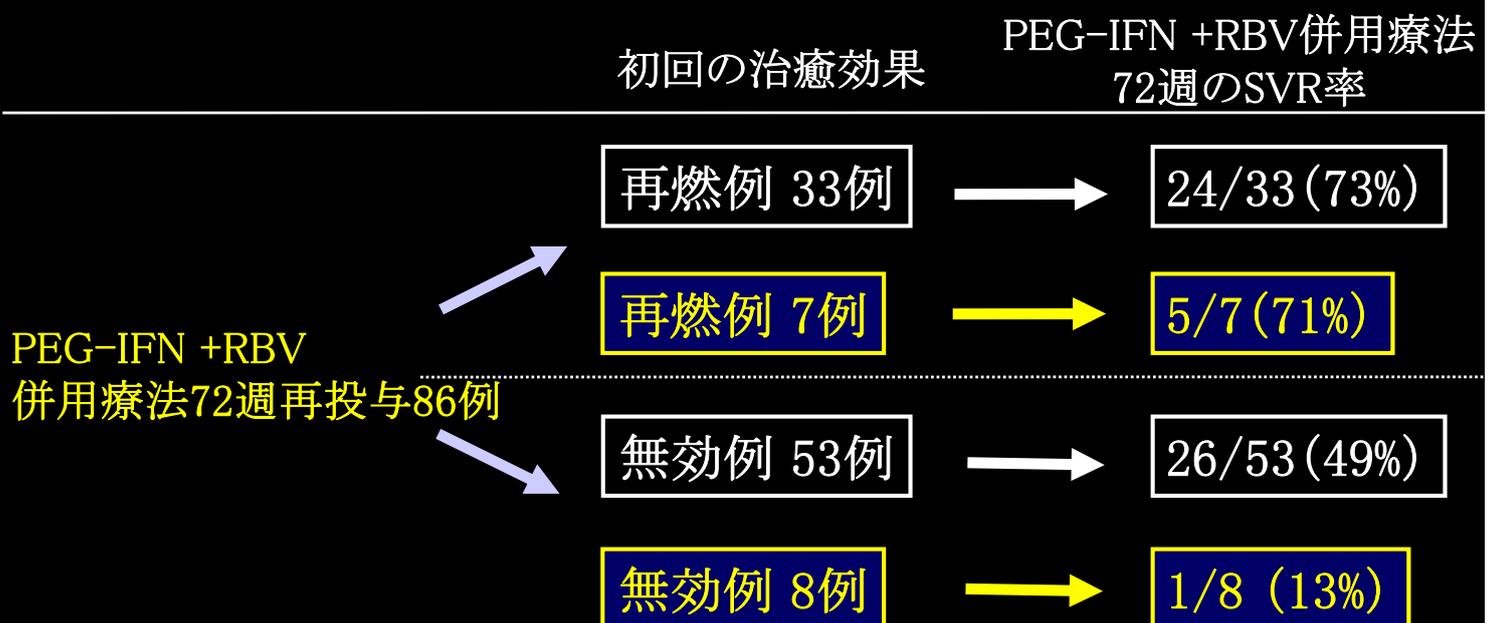
2009.9 現在

インターフェロン(+リバビリン)療法非治癒例 (再燃例・無効例)への対策

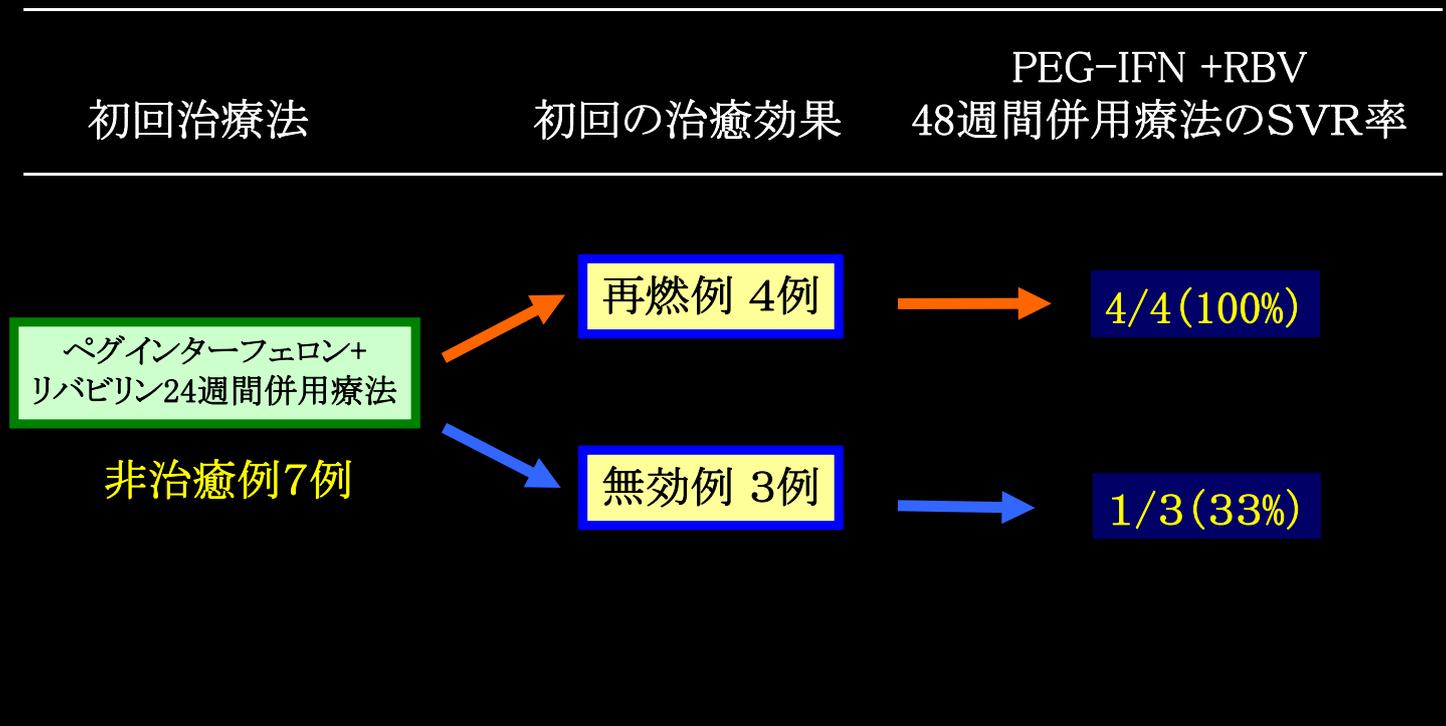
1. 初回非治癒例(再燃例・無効例)のPEG-IFN+リバビリン72週投与の成績
2. 初回インターフェロン (リバビリン)再燃例のPEG-IFN+リバビリン+Telaprevir (プロテアーゼ阻害剤)の併用試験
3. 初回 α -IFN副作用中止例の β -IFNの治療成績

1b・高ウィルス量のC型肝炎初回治療非治癒症例の PEG-IFN+リバビリン72週再投与の効果

初回IFN非治癒例
 初回RBV併用非治癒例



2型・高ウイルス量のC型肝炎初回PEG-IFN+リバビリン24週間投与で非治癒例のPEG-IFN+リバビリン48週再投与の効果



1. 1型・高ウイルス量のC型肝炎で初回PEG-IFN (+リバビリン) 48週投与再燃例のPEG-IFN +リバビリン72週再投与は有用である

2. 2型・高ウイルス量のC型肝炎で初回PEG-IFN (+リバビリン) 24週投与再燃例のPEG-IFN+リバビリン48週再投与は有用である

1860

HIGH SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE RATES IN HCV GENOTYPE 1 RELAPSER PATIENTS RETREATED WITH PEGINTERFERON ALFA-2A (40KD) PLUS RIBAVIRIN FOR 72 WEEKS

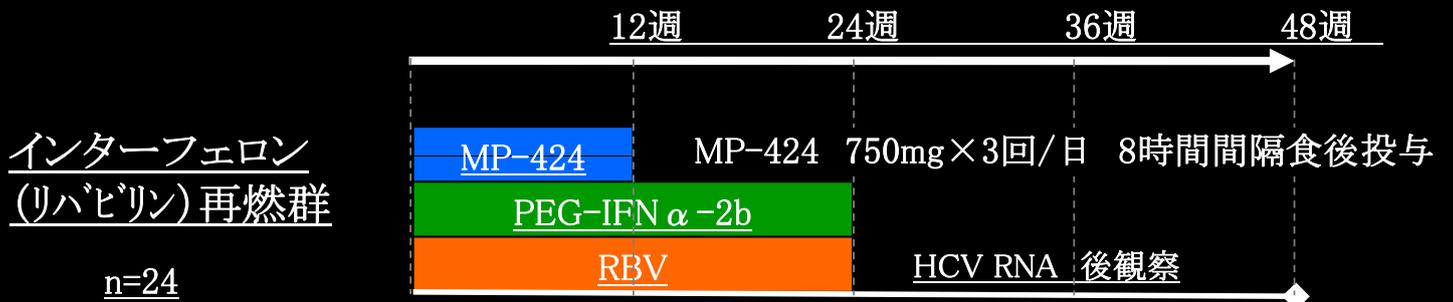
Stephan Kaiser¹, Bettina Lutze¹, Holger G. Hass², Christoph R. Werner¹; ¹Department of Medicine, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ²Marienhospital, Stuttgart, Germany

Background: Combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin for 48 weeks is the current standard of care for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients. This treatment regimen results in relapse rates between 20-30% with the highest rates being seen in partial or slow responders to therapy (HCV RNA >15 IU/mL at weeks 4 and 12 but at least a 2 log₁₀ drop at week 12). Strategies for treating the growing pool of patients who have relapsed to a previous course of pegylated interferon plus ribavirin are needed. **Methods:** This study evaluated the efficacy of peginterferon alfa-2a (40KD) in 107 hepatitis C patients who had demonstrated prior relapse to 48 weeks of treatment with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b both plus ribavirin. These patients were predominantly genotype 1 (81.3%), male (74%) with an average weight of 81 ± 7kg and 22 patients were classified as having advanced fibrosis/cirrhosis (Ishak 5/6). Patients were treated with peginterferon alfa-2a 180 µg/wk plus ribavirin 1000/1200 mg/day for 72 weeks. Virologic responses were assessed at week 4 (RVR, HCV RNA <15 IU/mL), week 12 (HCV RNA >15 IU/mL at week 4, <15 IU/mL at week 12; HCV RNA >15 IU/mL at weeks 4 and 12 but at least a 2 log₁₀ drop at week 12), week 24 (HCV RNA <15 IU/mL) and at week 72 (end of treatment response, HCV RNA <15 IU/mL). SVR was measured at week 96 and defined as an HCV RNA <15 IU/mL.

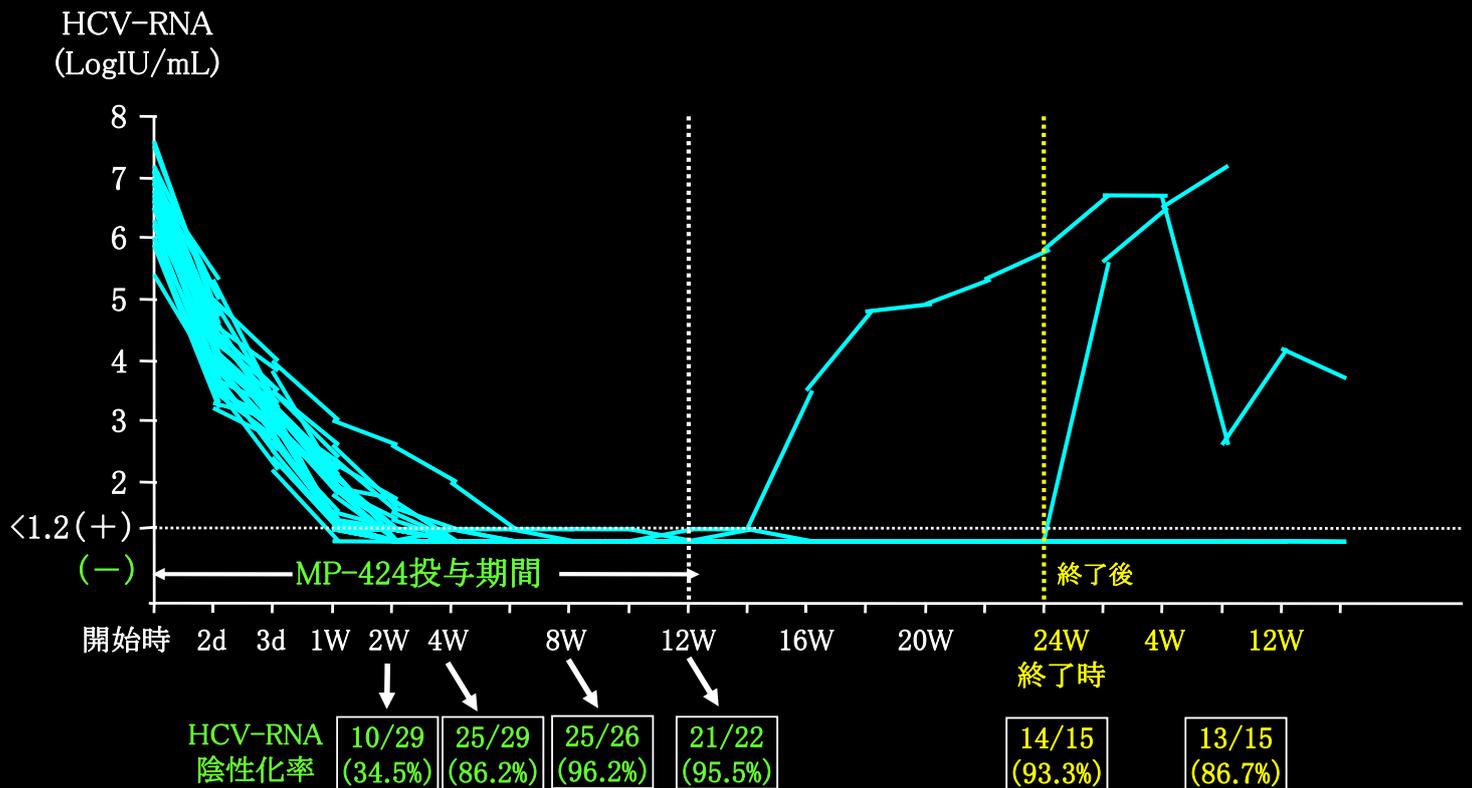
Results: The overall SVR rate was 51% (54/107). Overall, 27% (29/107) of patients achieved an RVR of whom 28 (97%) went on to achieve an SVR. In total, 43% (46/107) had a HCV RNA <15 IU/mL at week 12, of whom 93% (43/46) achieved an SVR. In addition, 79% (85/107) patients achieved an end of treatment response. Breakthrough occurred in 4 patients and 9 patients discontinued treatment. During the trial, 17 (16%) and 23 (21%) patients required a dose reduction of peginterferon alfa-2a and ribavirin, respectively. **Conclusion:** A treatment duration of 72 weeks with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients that had relapsed to previous therapy resulted in high SVR rate, particularly in those who were negative at weeks 4 and 12. Therefore, with 72 weeks of re-treatment sustained virological response can be achieved in approximately half of patients that previously relapsed with 48 weeks of treatment.

インターフェロン (リバビリン) 再燃例の治験デザイン

ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとTelaprevir (プロテアーゼ阻害剤) の併用試験 (第Ⅲ相試験)



虎の門病院にてC型慢性肝炎(前治療再燃例)を対象にしたMP-424の第Ⅲ相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移



インターフェロン(+リバビリン)再燃例へのリバビリン併用72週間投与やプロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)の3者併用24週間投与は有用である

1b・高ウイルス量のPeg-IFN+Ribavirin併用療法の副作用による中止理由内訳 (99例)

1) 全身倦怠感	38例	鬱	18
		倦怠感	8
		食欲不振	3
		不眠	2
		その他	7
2) 血球系異常	14例		
(血小板減少・Hb減少・好中球減少)			
3) その他の自覚症状	47例	皮疹	13
		眼症状	4
		DM悪化	3
		心臓疾患	3
		脳疾患	3
		その他	22

1b・高ウイルス量
Peg-IFN+Ribavirin
815例
中止率 99例 (12.1%)

IFN- α 製剤に不耐容のC型慢性肝炎を対象とした フェロンとリバビリン併用試験 532RBV 02試験(虎の門病院症例14例の背景)

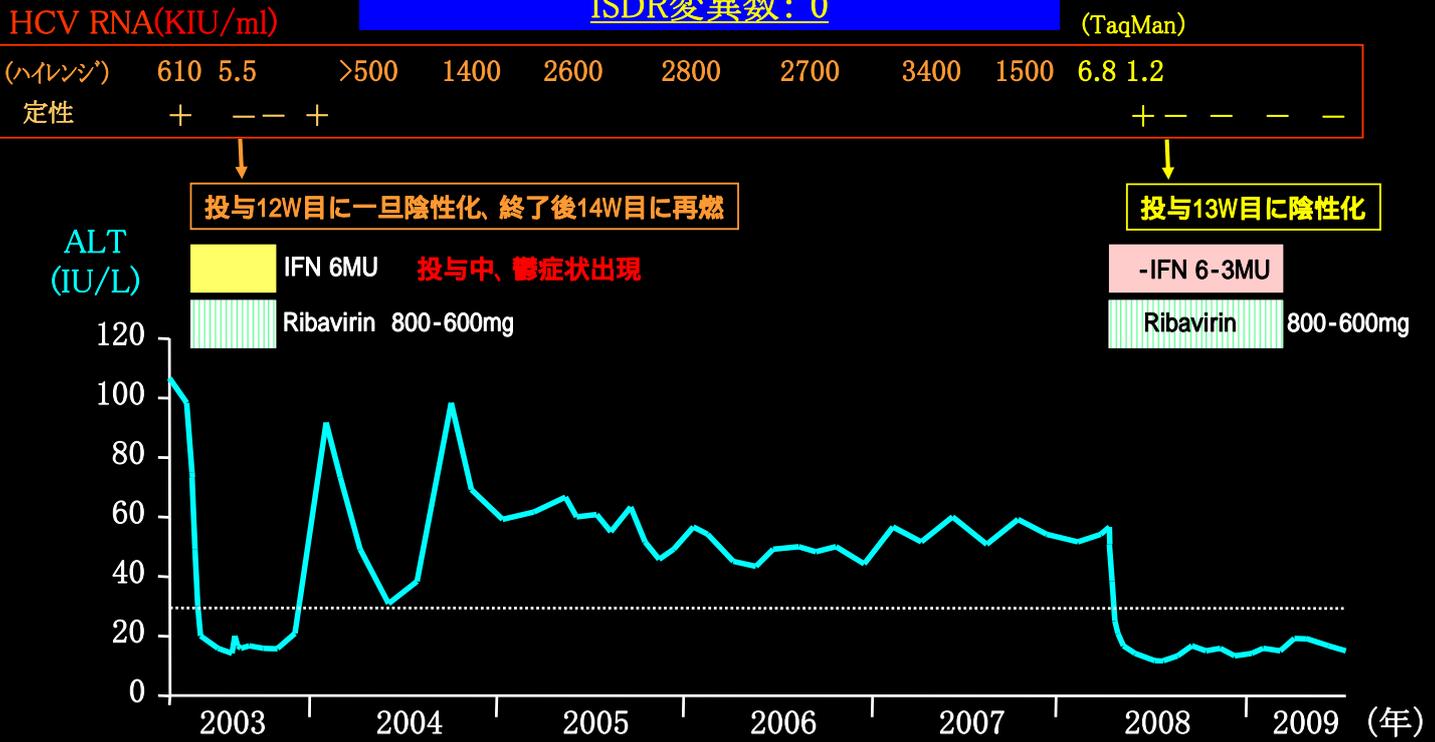
性別	男性:女性	6例:8例 (43%:57%)
年齢(中央値)		56~68歳(62歳)
肝組織像		F1:5例、F2:2例、未施行:7例
HCV-RNA量(中央値)		5.5~7.3 LogIU/mL (6.6LogIU/mL)
		(TaqMan法)

前治療で鬱症状で中止し、β-IFN+Ribavirin療法で治癒した症例

症例 66y M HCV genotype 1b

HCV Core aa70, aa91: non-double Wild

ISDR変異数: 0



前治療で鬱症状が出現のため治療中止症例にたいする β-IFN+Ribavirin療法の1b高ウイルスのC型慢性肝炎治療成績 SVR率 (35.7%)

性別	年齢	鬱の有無	前治療	HCV-RNA (KIU/ml)	治療中のHCV-RNA 陰性化歴	開始時 HCV-RNA (LogIU/ml)	完遂の有無	治療成績
1. 女	59	有	他院不明	他院不明	他院不明	6.4	完遂	NR
2. 男	57	有	IFN+Riba	940	無	6.5	完遂	NR
3. 女	68	有	Peg-IFN+Riba	2500	無	7.3	完遂	SVR
4. 女	67	有	Peg-IFN+Riba	他院不明	他院不明	7.1	完遂	NR
5. 女	63	有	α-IFN	440	無	6.6	完遂	SVR
6. 女	56	有	Peg-IFN+Riba	>500	無	6.7	完遂	NR
7. 男	57	有	α-IFN	他院不明	他院不明	6.9	完遂	ETR
8. 男	65	有	α-IFN	>5000	不明	6.4	完遂	NR
9. 男	60	有	他院不明	他院不明	他院不明	6.5	完遂	SVR
10. 女	66	有	Peg-IFN+Riba	1300	無	6.5	完遂	NR
11. 男	61	有	α-IFN	>5000	有	6.7	完遂	NR
12. 女	68	有	IFN+Riba	1100	無	6.6	完遂	NR
13. 男	66	有	IFN+Riba	1200	有	6.8	完遂	SVR
14. 女	59	有	Peg-IFN+Riba	970	有	5.5	完遂	SVR

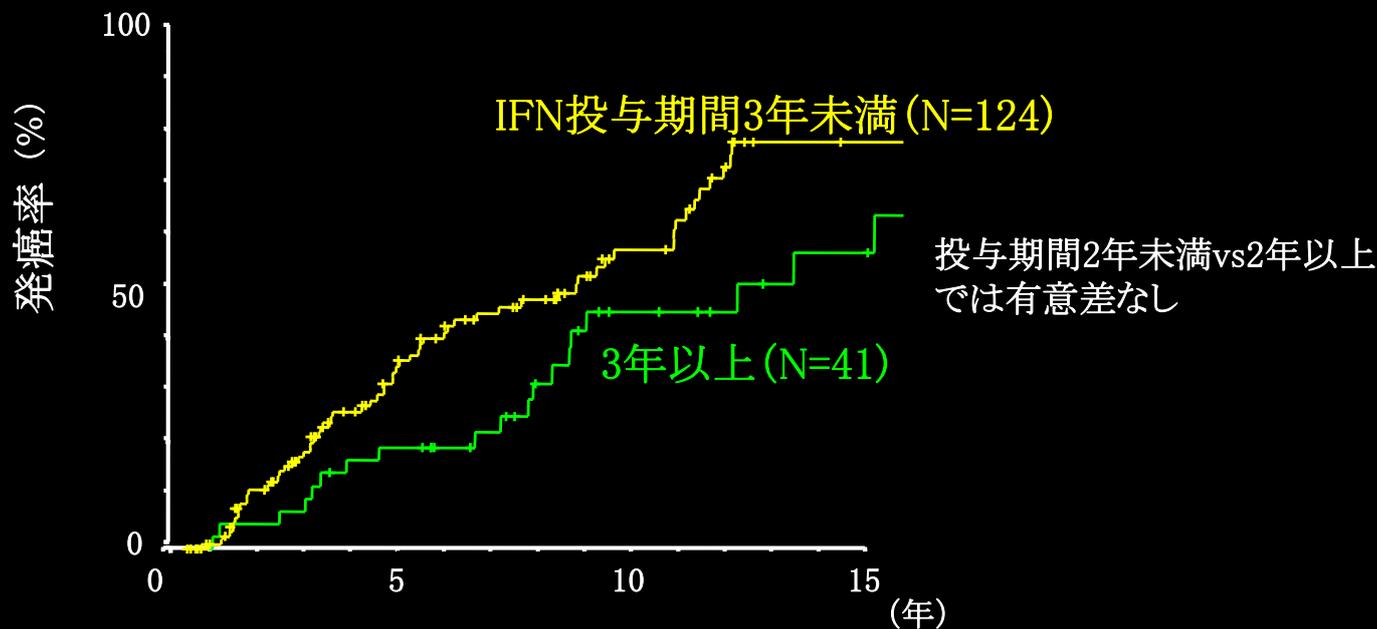
PEG-IFN- α + RBV併用療法で副作用で治療が中断した症例の
IFN- β + RBV併用療法は有効な治療法である

インターフェロン(+リバビリン)無効例に対する
インターフェロン少量長期療法の成績

インターフェロン(+リバビリン)無効例に対する 発癌予防のインターフェロン長期療法の成績

N=165 1年以内発癌症例除外, 発癌後IFN投与例除外

Log-rank test : $P=0.030$



NR例の発癌に寄与する独立要因

N=165 肝癌初発前にIFN療法を行いNRであった症例

独立因子	ハザード比 (95%信頼限界)	P	
年齢	1: <54y 2: 55y-	1.63(1.10-2.64)	0.045
AFP	1: <20ng/ml 2: \geq 20ng/ml	1.57(0.98-2.51)	0.052
アルブミン	1: \geq 4.0g/dl 2: <4.0g/dl	1.71(1.04-2.82)	0.035
IFN投与期間	1: 3年未満 2: 3年以上	0.50 (0.29-0.88)	0.015

インターフェロン(+リバビリン)無効例に対する インターフェロン少量長期療法の発癌抑制効果

3年以上の長期投与例では、3年未満の
投与例に比し、発癌率が有意に低下した

● HALT-C 試験



試験の目的

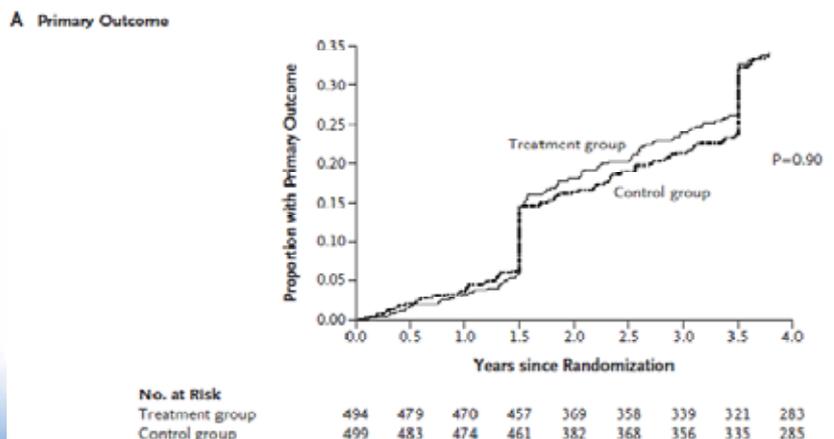
2007年のAASLD（米国肝臓病学会）で発表され、NEJM 359:2429-41,2008（文献情報No.48640）に論文がPublishされたHALT-C trial（Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis）。

Peg-IFN 2a 180 μ g/w（ペガシス）+リバビリン併用療法が無効（非SVR）であったC型慢性肝疾患患者に3.5年にわたる低用量Peg-IFN 2a 90 μ g/w（ペガシス）による維持療法を施行し、主要エンドポイントである肝疾患の進展（死亡、肝細胞癌、非代償性肝硬変）を阻止することができるか否かを無治療群と比較した無作為化対象比較試験。

HALT-C 試験

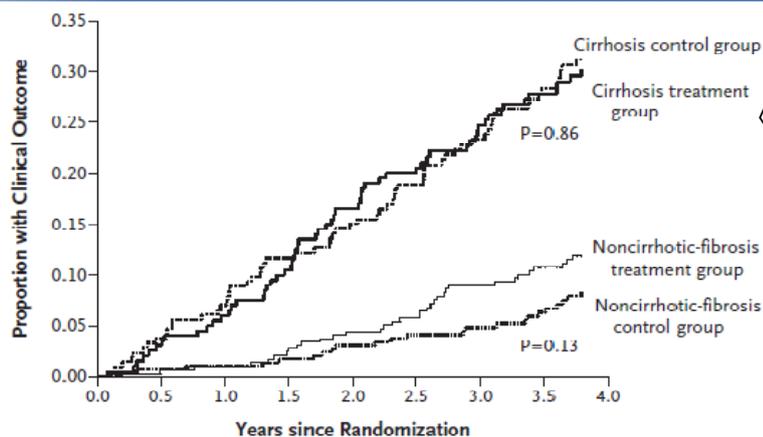
試験結果

ALT値、HCV RNA量、組織学的壊死・炎症スコアは、Peg-IFN 2a群で有意に減少したが ($P < 0.001$)、主要エンドポイントの発生率には両群間で有意差は認められなかった (投与群 34.1% 対 無治療群 33.8%、ハザード比 1.01、95%信頼区間 0.81 ~ 1.27, $P = 0.90$ 、グラフ左)。



NEJM 359:2429-41,2008

HALT-C 試験



No. at Risk		0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Cirrhosis treatment group		208	195	187	178	165	159	146	131	124
Cirrhosis control group		220	206	198	187	177	167	156	136	125
Noncirrhotic-fibrosis treatment group		309	300	295	287	281	270	259	243	234
Noncirrhotic-fibrosis control group		313	300	297	288	281	272	266	248	234

臨床転帰が生じた症例の割合は、肝硬変では投与群と対照群で同等であった。

肝硬変ではない症例では、投与群の方が対照群より高かったが、その差は有意ではなかった。(臨床転帰・・・死亡、非代償性肝硬変、肝細胞癌)

Figure 2. Kaplan–Meier Analysis of Time to the Primary Outcome and the First Clinical Outcome.

Panel A shows the time to the first primary outcome (death, hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma, or histologic progression) according to group assignment (treatment or control). The large steps in the plot reflect liver biopsies performed for the study. Panel B shows the time to the first clinical outcome (death, hepatic decompensation, or hepatocellular carcinoma) according to group assignment and with patients stratified according to the presence or absence of cirrhosis.

NEJM 359:2429-41,2008