

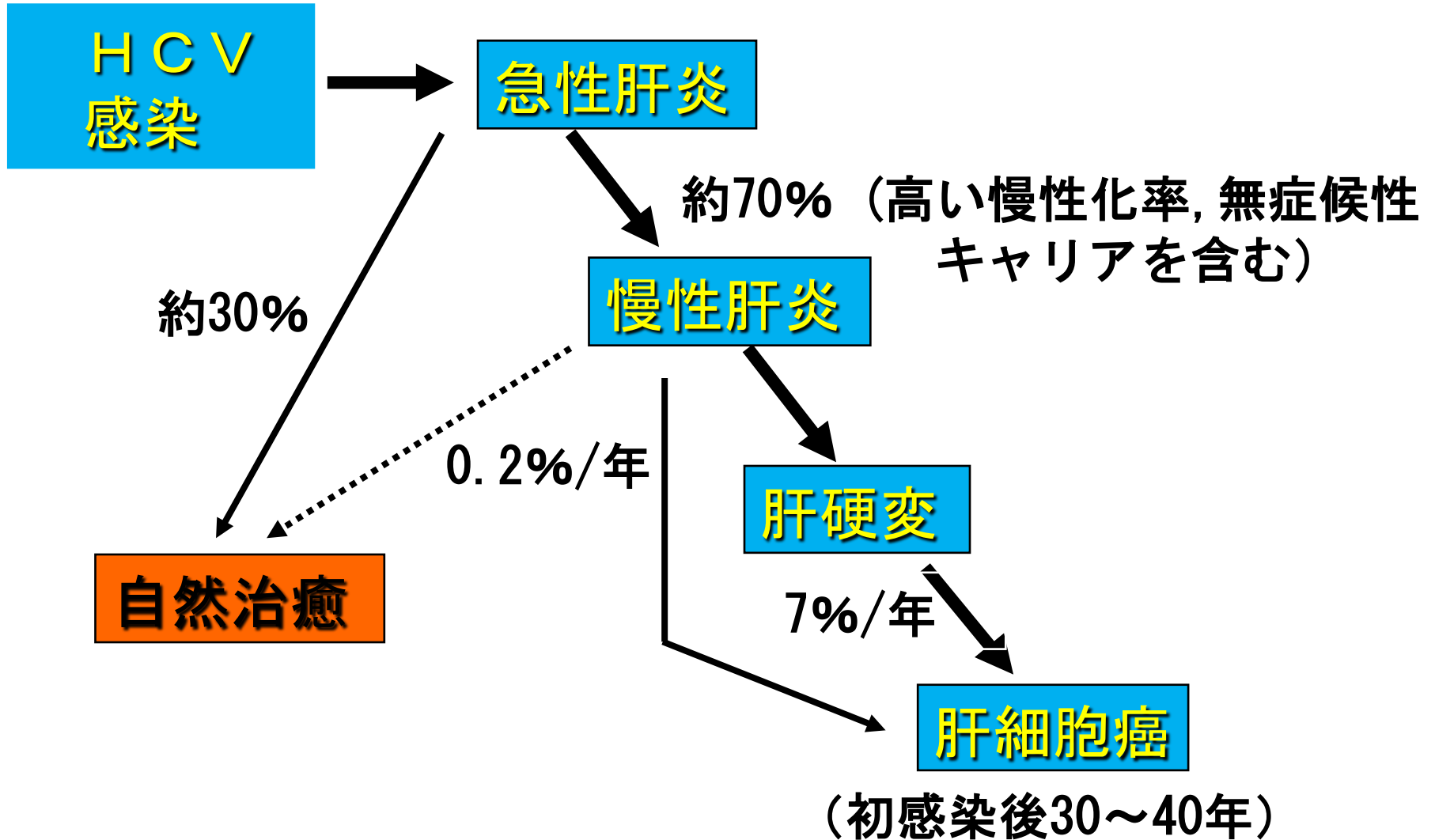
関西労災病院



肝炎治療の現状と今後の課題

関西労災病院病院長
林 紀夫

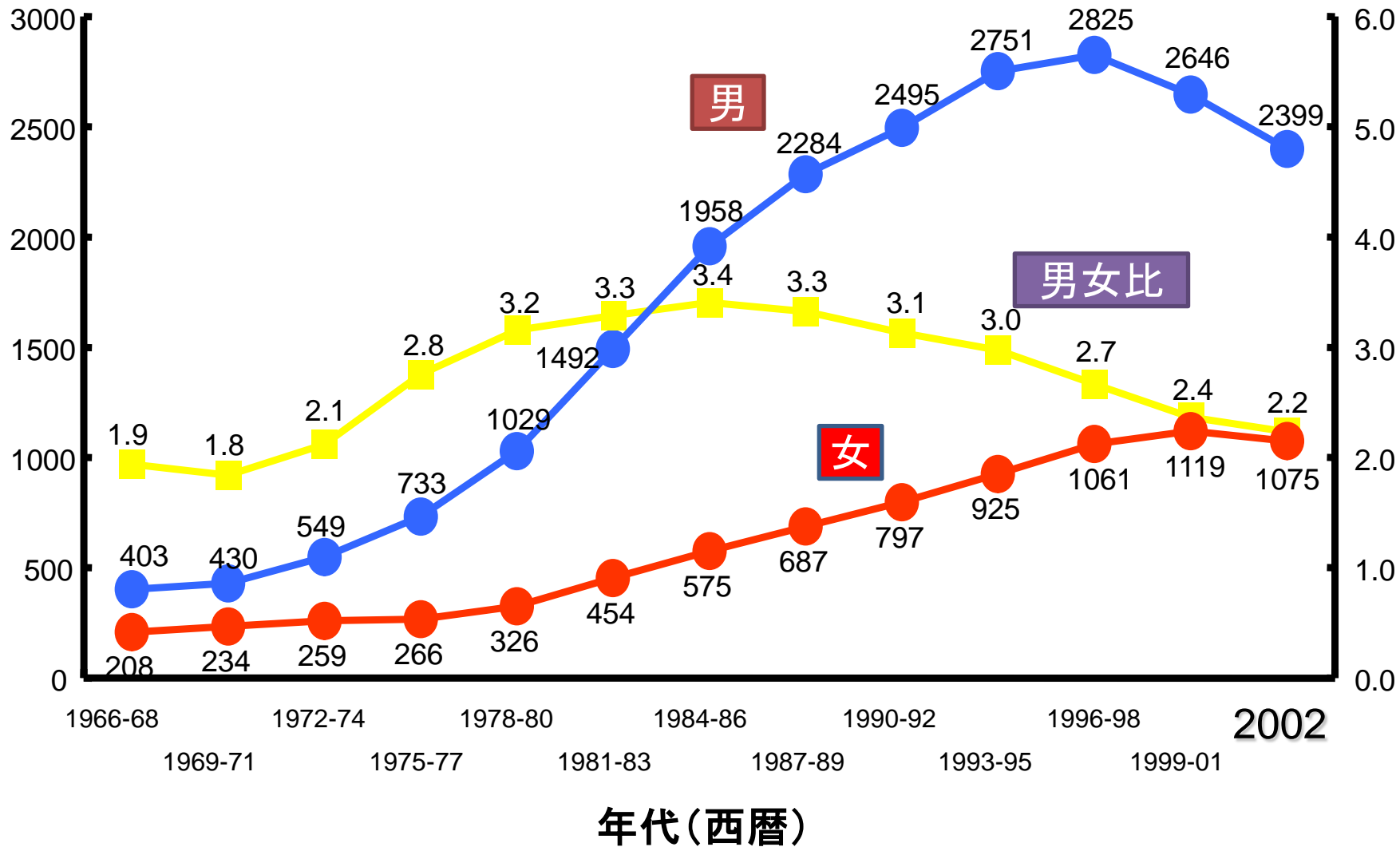
C型肝炎感染後の自然経過



肝癌発生数

肝発生数
(人)

発生数
(男/女比)



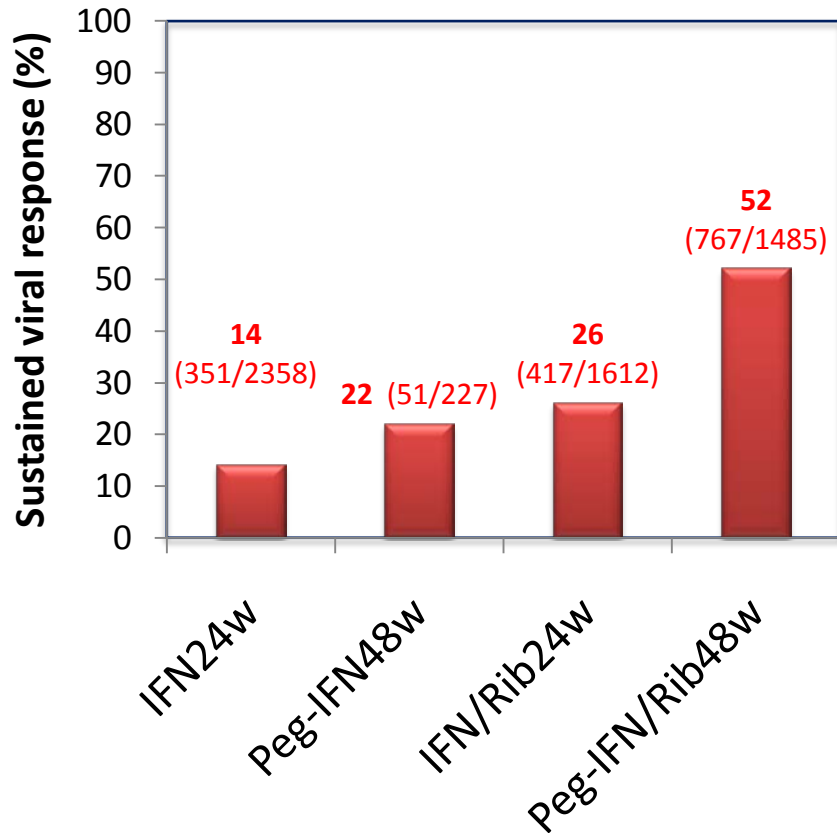
本邦におけるインターフェロン治療の変遷

1. IFN単独治療（1992年）
2. IFNとリバビリンの併用（2001年12月）
3. IFN長期投与（2002年2月）
4. Peg-IFN α -2a単独治療（2003年12月）
5. Peg-IFN α -2bとリバビリンの併用
（2004年12月）
6. IFN在宅自己注射（2005年4月）
7. Peg-IFN α -2bとリバビリンの併用の適応拡大
（2005年12月）
8. Peg-IFN α -2aとリバビリンの併用（2007年3月）

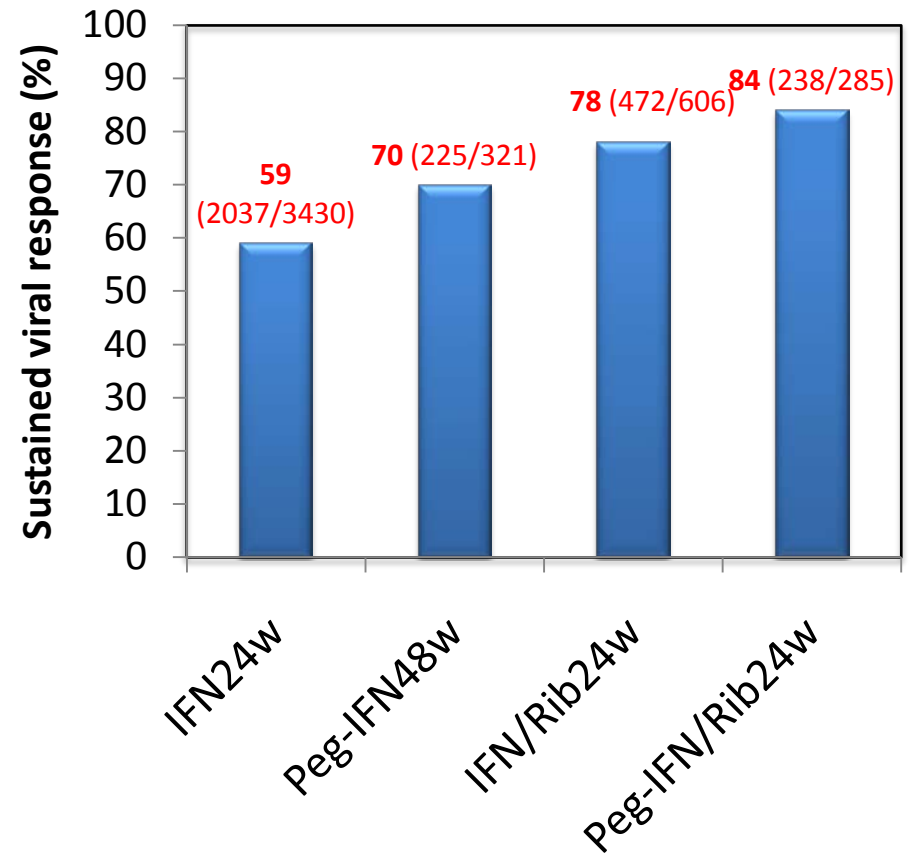
IFN治療の短期治療効果

治療法別の著効率 (PPS解析)

1型高ウイルス量

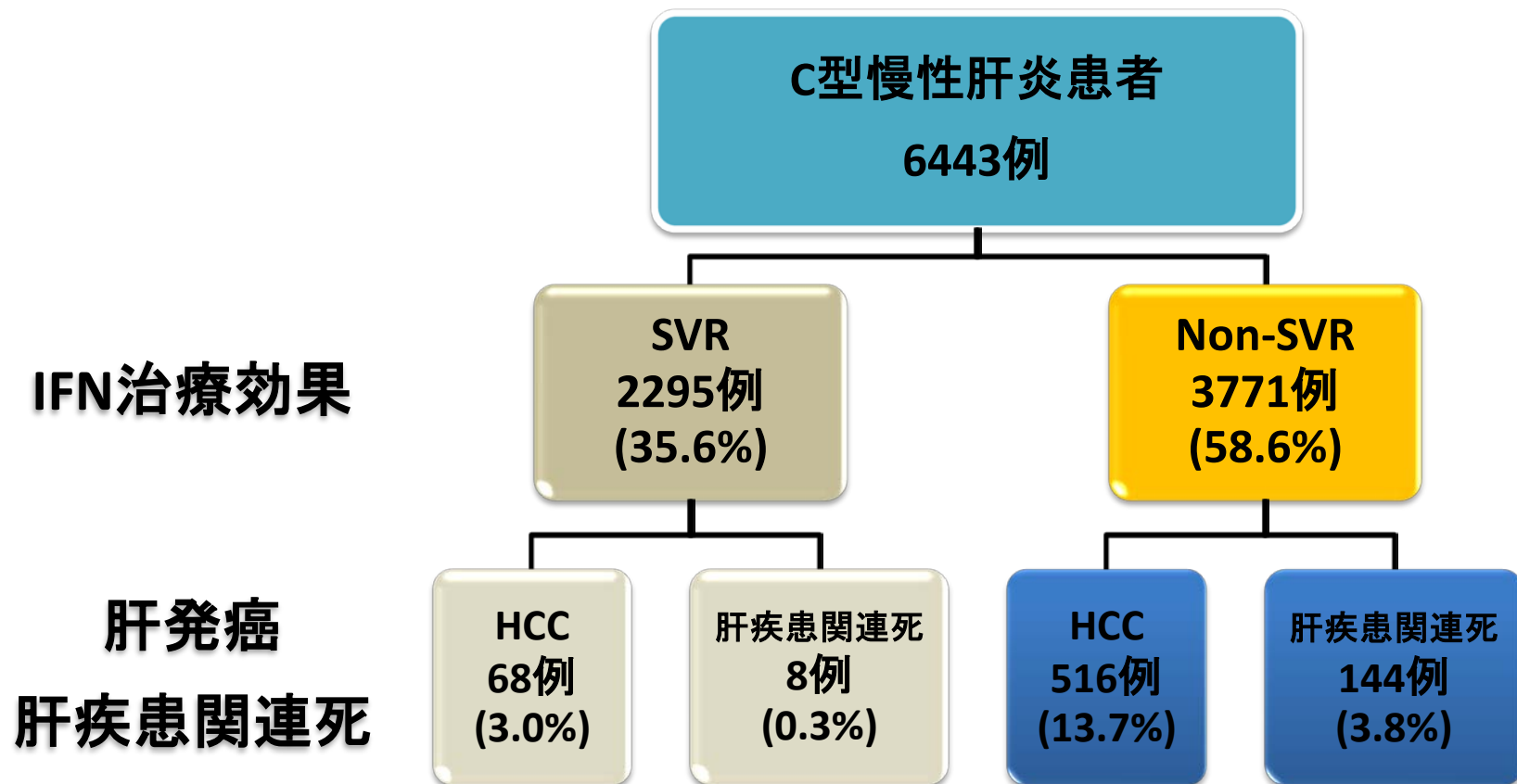


1型高ウイルス量以外



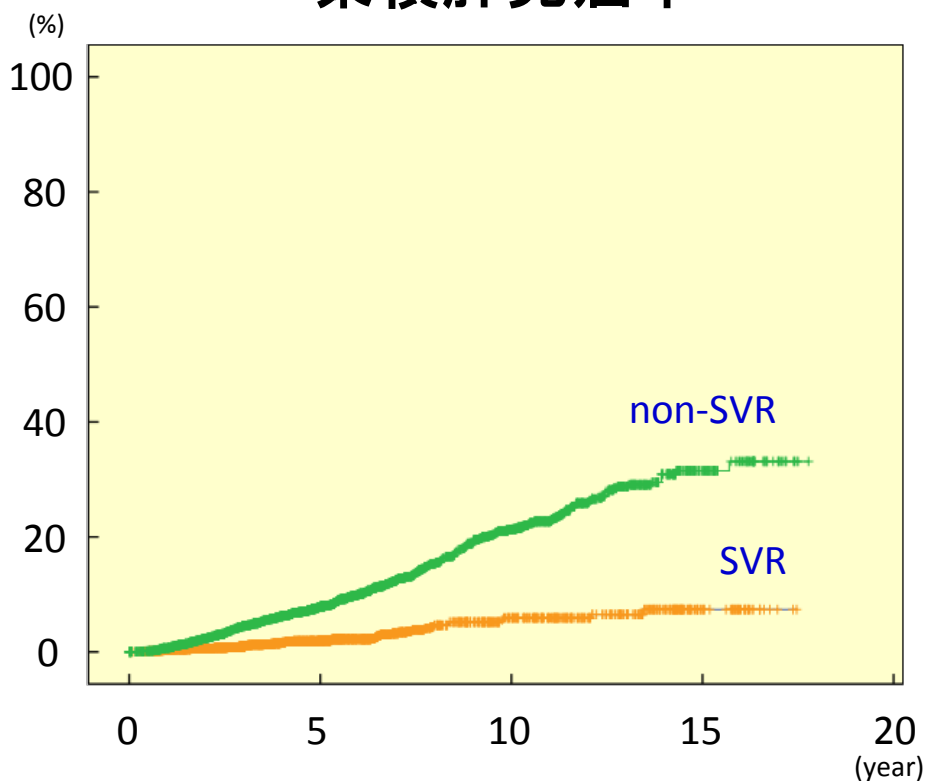
IFN治療の長期治療効果

IFN治療効果別の肝発癌率・肝疾患関連死亡率



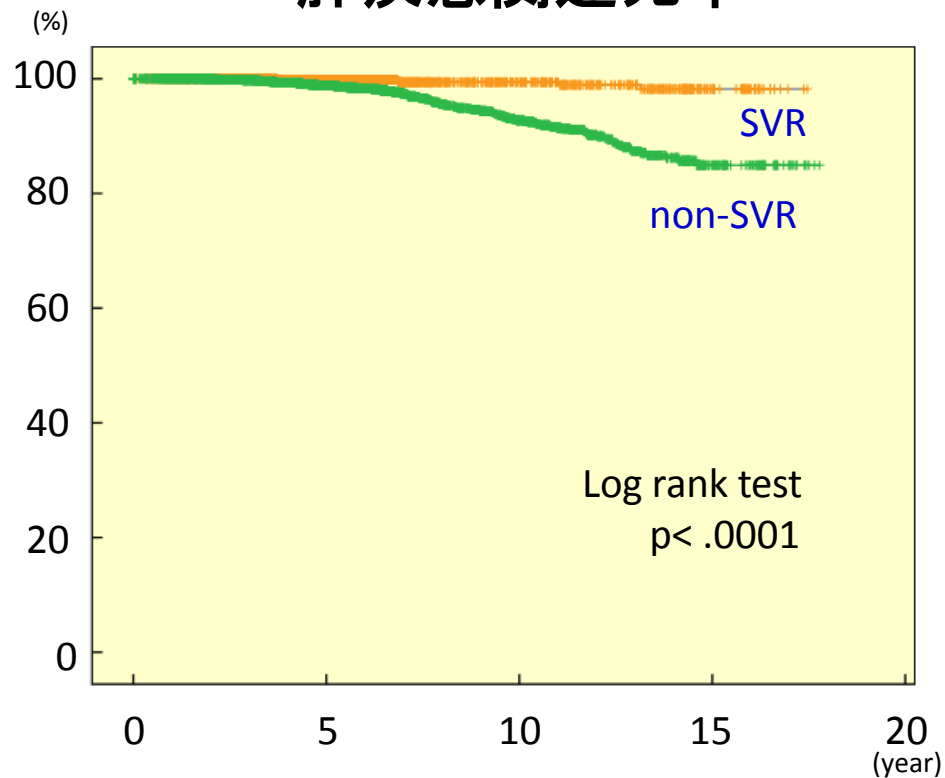
肝発癌率・肝疾患関連死亡率

累積肝発癌率



	3年	5年	10年	15年
SVR(%)	0.9	2.0	5.9	7.4
Non-SVR(%)	4.5	7.9	21.4	31.5

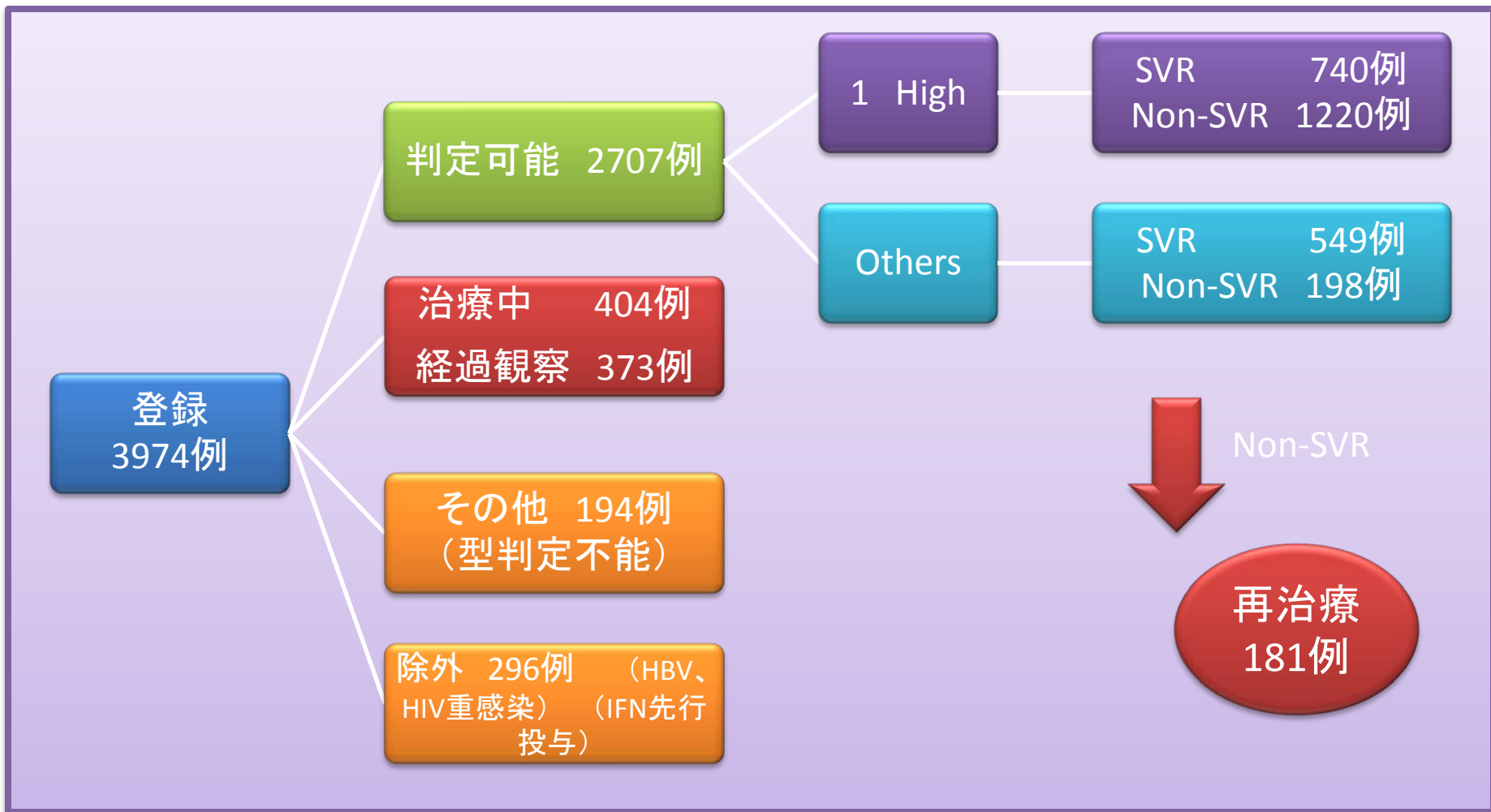
肝疾患関連死亡率



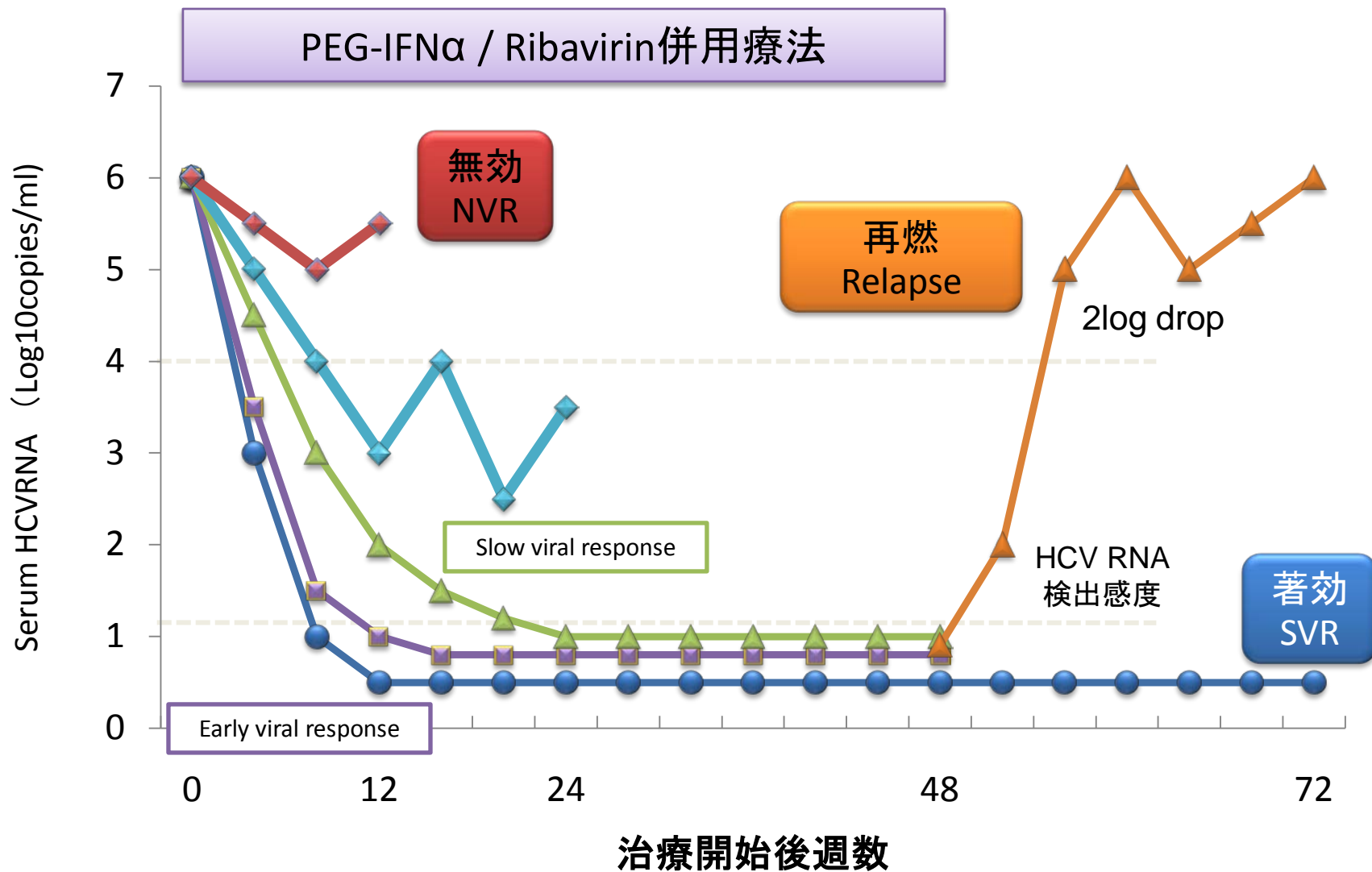
	3年	5年	10年	15年
SVR(%)	0.1	0.1	0.6	1.8
Non-SVR(%)	0.3	1.2	7.3	15.1

Peg-IFN/Ribavirin併用療法

OLFにおけるPeg-IFN/Ribavirin併用療法

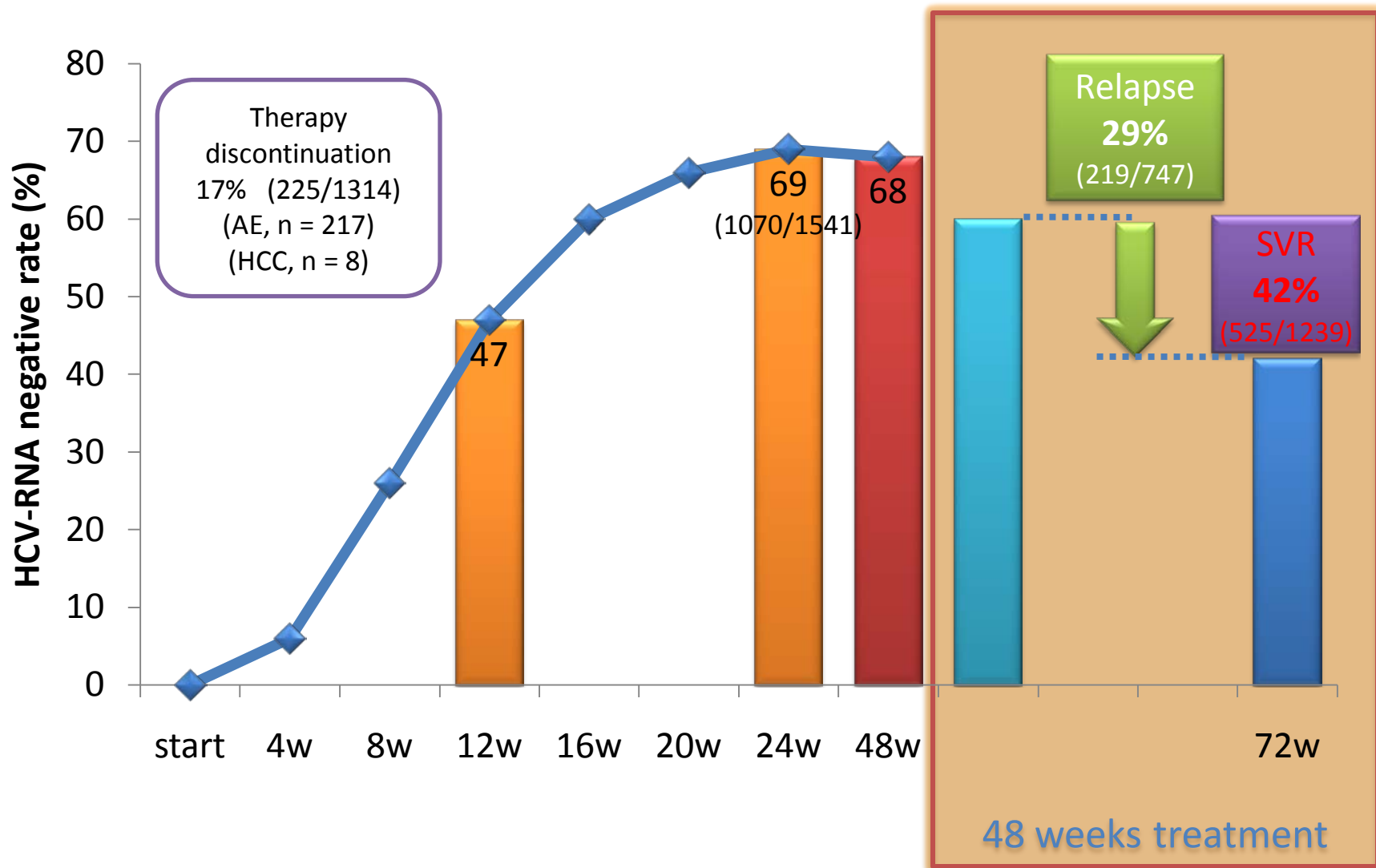


IFN治療における血中HCV RNA量の変動と治療効果の判定



HCV RNA陰性化率とSVR率

(patients with HCV genotype 1 (≥ 100 KIU/ml))

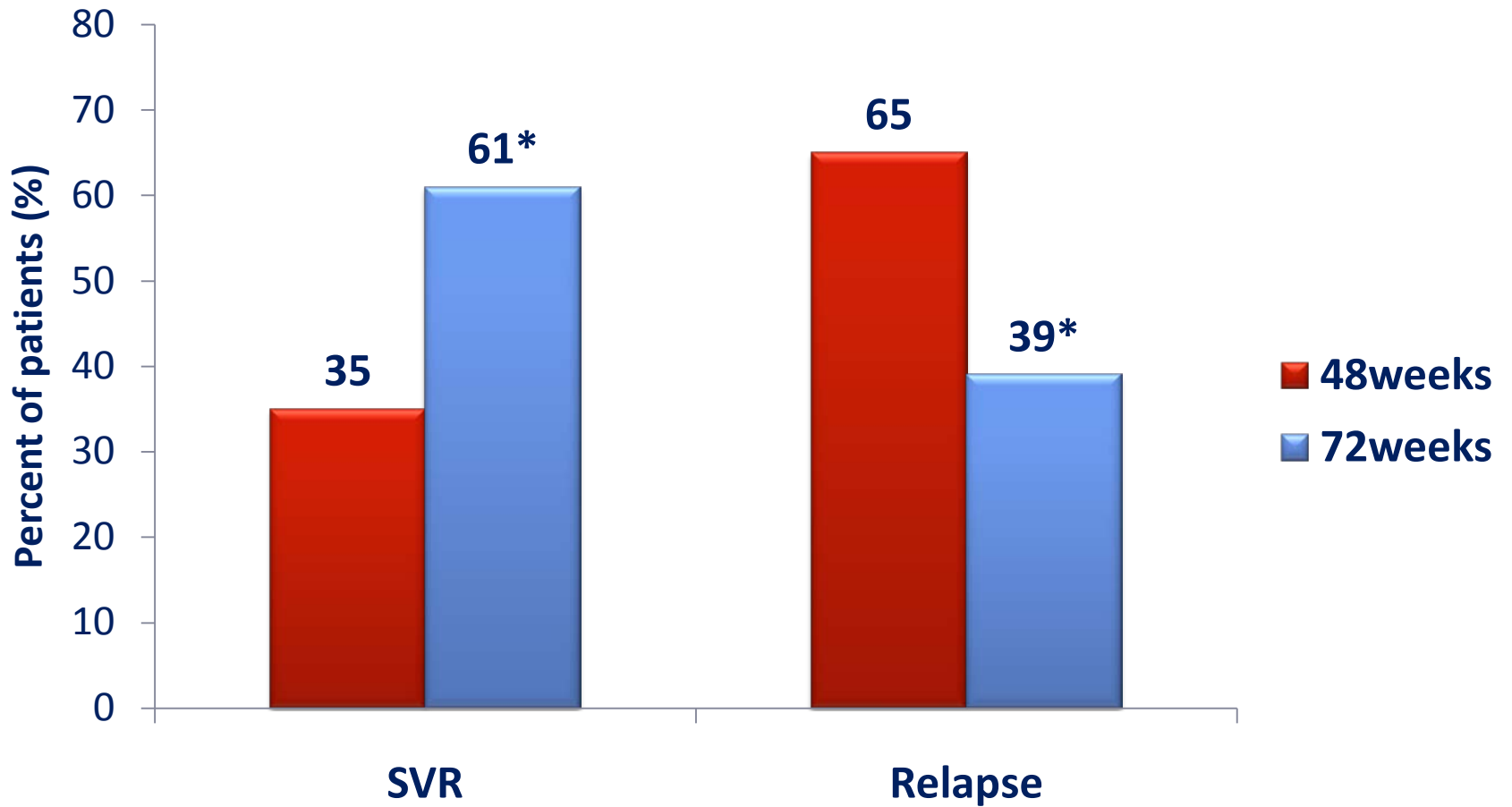


延長投与

長期投与 (Matched study) の患者背景

Factor	48 weeks	72 weeks	p value
Number	81	81	
Age (y.o.)	58.8 ± 8.0	59.4 ± 8.4	0.52
Sex: male / female	34 / 47	35 / 46	1.00
Body weight (kg)	58.9 ± 11.7	60.1 ± 11.0	0.46
History of IFN treatment Naïve/Experienced	50 / 31	48 / 33	0.87
White blood cells (/mm ³)	4717 ± 1286	5020 ± 1516	0.19
Neutrophils (/mm ³)	2332 ± 926	2611 ± 1133	0.13
Red blood cells (×10 ⁴ /mm ³)	433 ± 44	445 ± 35	0.03
Hemoglobin (g/dl)	13.8 ± 1.3	14.1 ± 1.3	0.13
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	16.2 ± 5.3	16.2 ± 5.9	0.64
AST (IU/l)	56 ± 35	51 ± 27	0.63
ALT (IU/l)	68 ± 52	61 ± 37	0.88
Serum HCV RNA (KIU/ml)			0.10
Histology (METAVIR) Fibrosis; 0 - 2 / 3 - 4	55 / 5	45 / 13	0.04
Activity; 0 - 1 / 2 - 3	37 / 23	41 / 17	0.34
HCV-RNA negative: 16/20/24w	52 / 18 / 11	43 / 25 / 13	0.34
Peg-IFN dose (µg/kg/week)	1.47 ± 0.19	1.48 ± 0.17	0.31
Ribavirin dose (mg/kg/day)	11.4 ± 1.9	11.5 ± 1.5	0.57

著効率と再燃率



*, $p = 0.002$; compared to 48 weeks therapy

Peg-IFN+RBV併用治療の難治例に寄与する因子

ウイルス側の因子

ウイルス量、遺伝子型

ISDRおよびCore領域の変異

宿主側の因子

年齢

線維化

IL28遺伝子多型

肥満

インシュリン抵抗性

鉄の蓄積

新たなC型肝炎治療薬

新たなC型肝炎治療薬の開発

抗ウイルス作用の増強

新しいIFN製剤

Albuferon

新しいRBV様製剤

Viramidine
Tarivavirin

HCV選択的抗ウイルス剤

プロテアーゼ阻害剤

Telaprevir
Boceprevir
TMC435
MK-7009
SCH900518

ポリメラーゼ阻害剤

R7128
PF-868554

NS5A阻害剤

BMS-790052

免疫賦活作用の増強

TLRアゴニスト

CPG10101
Isatorbine

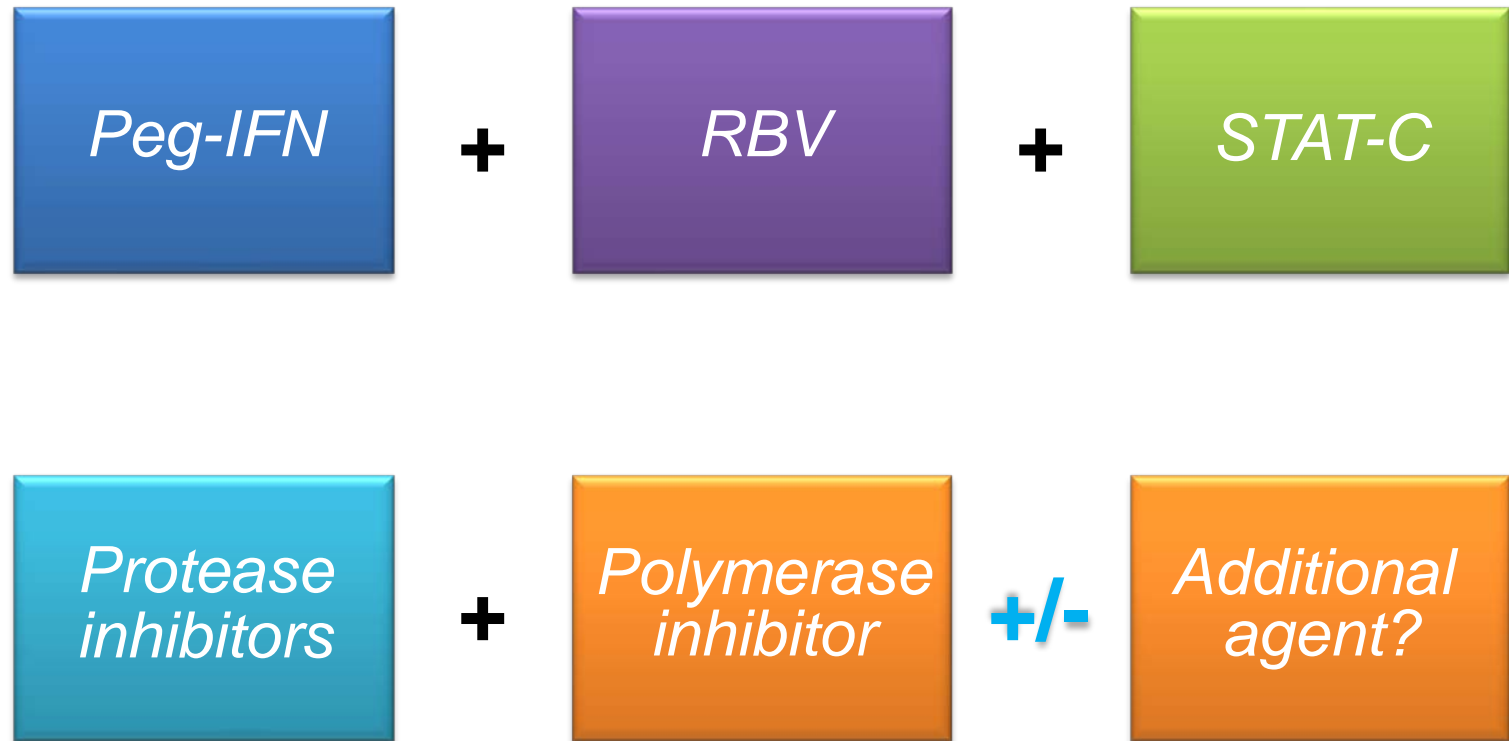
免疫修飾剤

Nitazoxanide

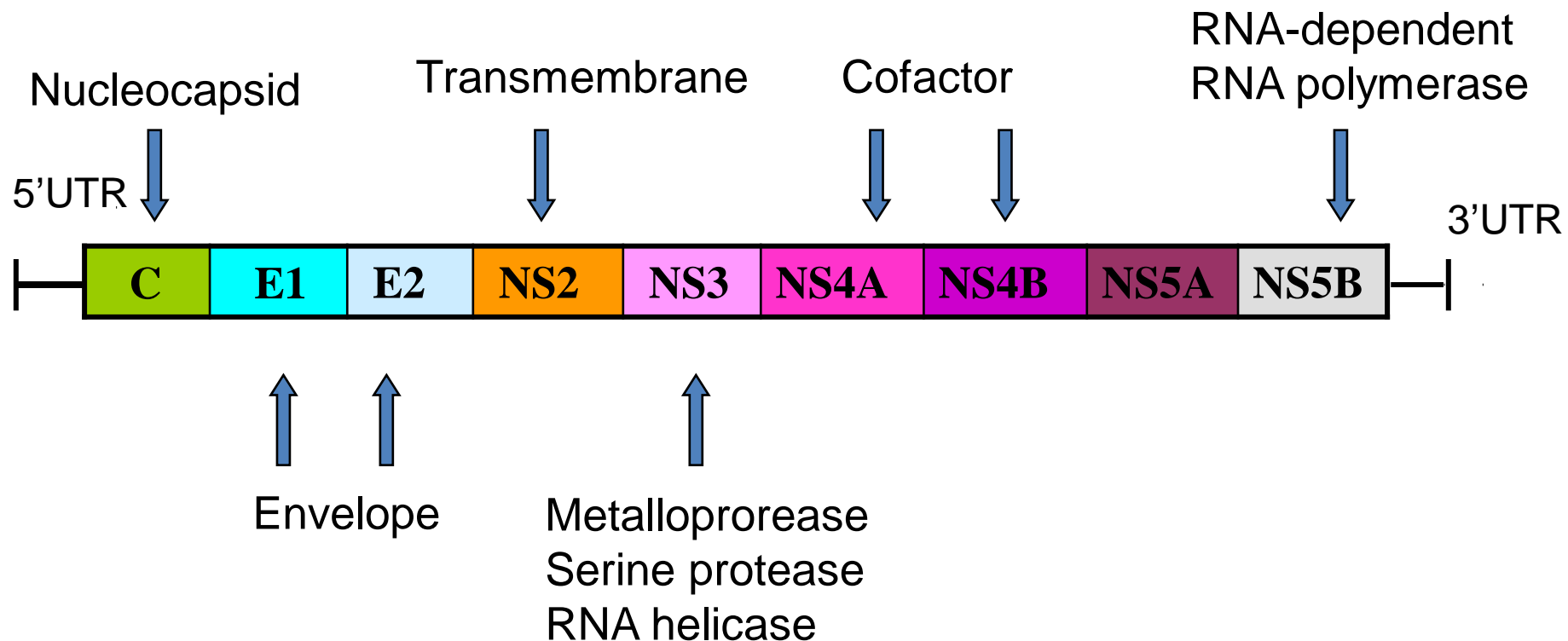
R 7227
BI201335

ANA598
GS-9190

C型肝炎の今後の治療

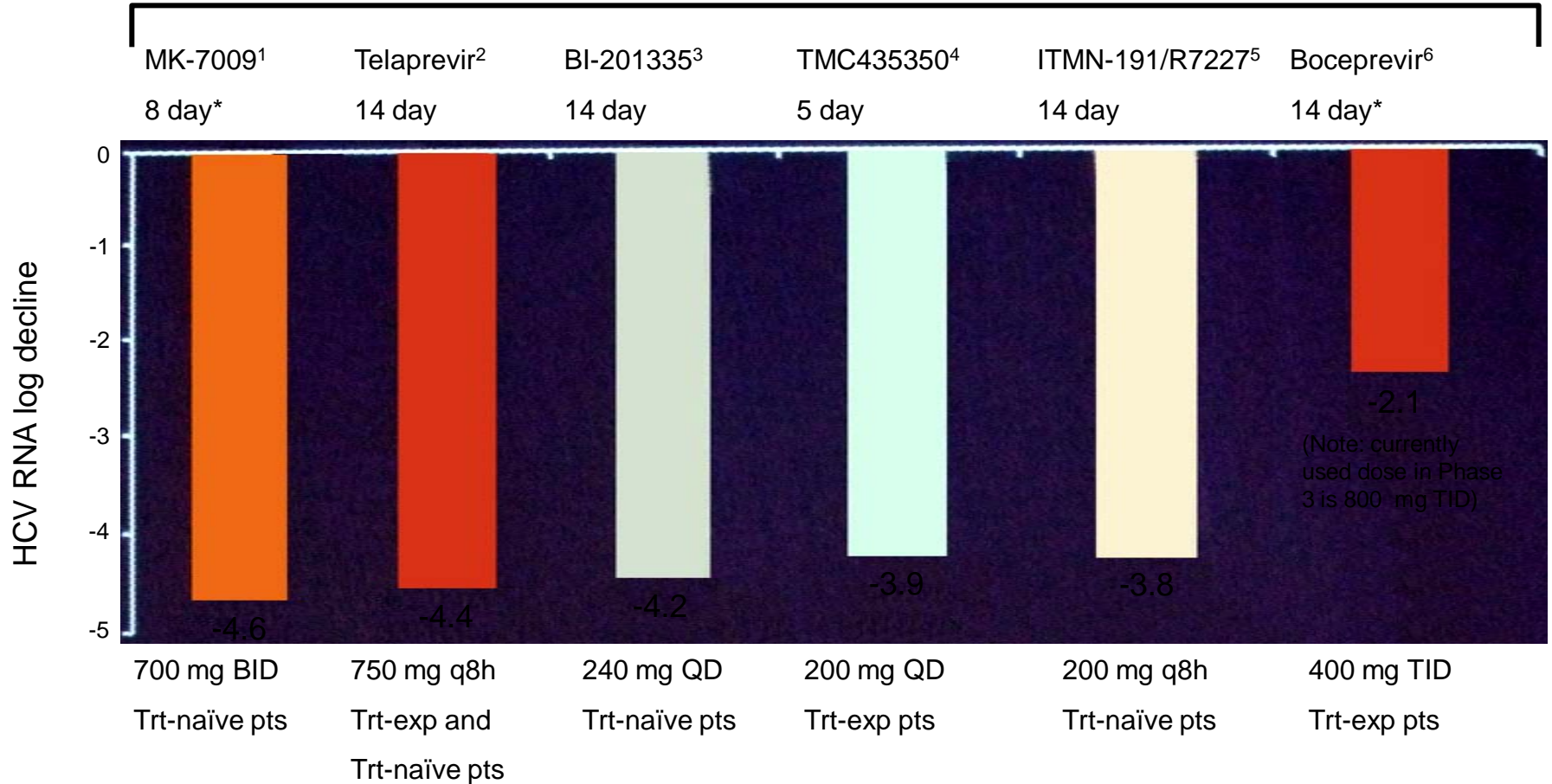


C型肝炎ウイルス



プロテアーゼ阻害剤(単剤)の HCV RNA 低下作用 (投与期間: 5 - 14 日間)

プロテアーゼ阻害剤

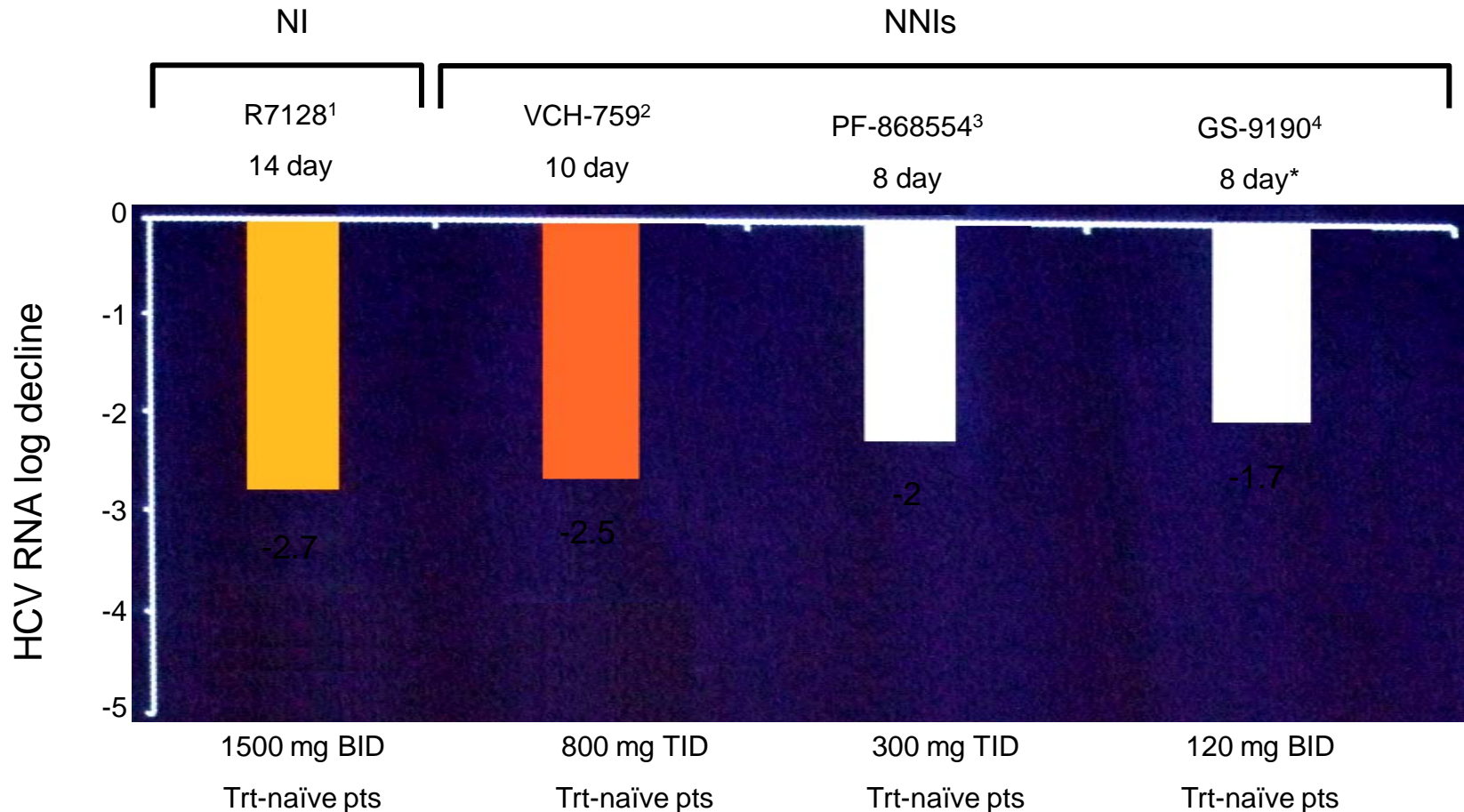


Note: no head-to-head trials have been conducted to date

*Mean decline; Trt = treatment

1. Lawits E, et al. 59th AASLD 2008;
2. Reesink H, et al. 56th AASLD 2005;
3. Manns M, et al. 59th AASLD 2008;
4. Reesink H, et al. 43rd EASL 2008;
5. Forestier N, et al. 59th AASLD 2008;
6. Zeuzem S, et al. 56th AASLD 2005;

ポリメラーゼ阻害剤(単剤)のHCV RNA低下作用 (投与期間: 8 - 14 日間)



Note: no head-to-head trials have been conducted to date

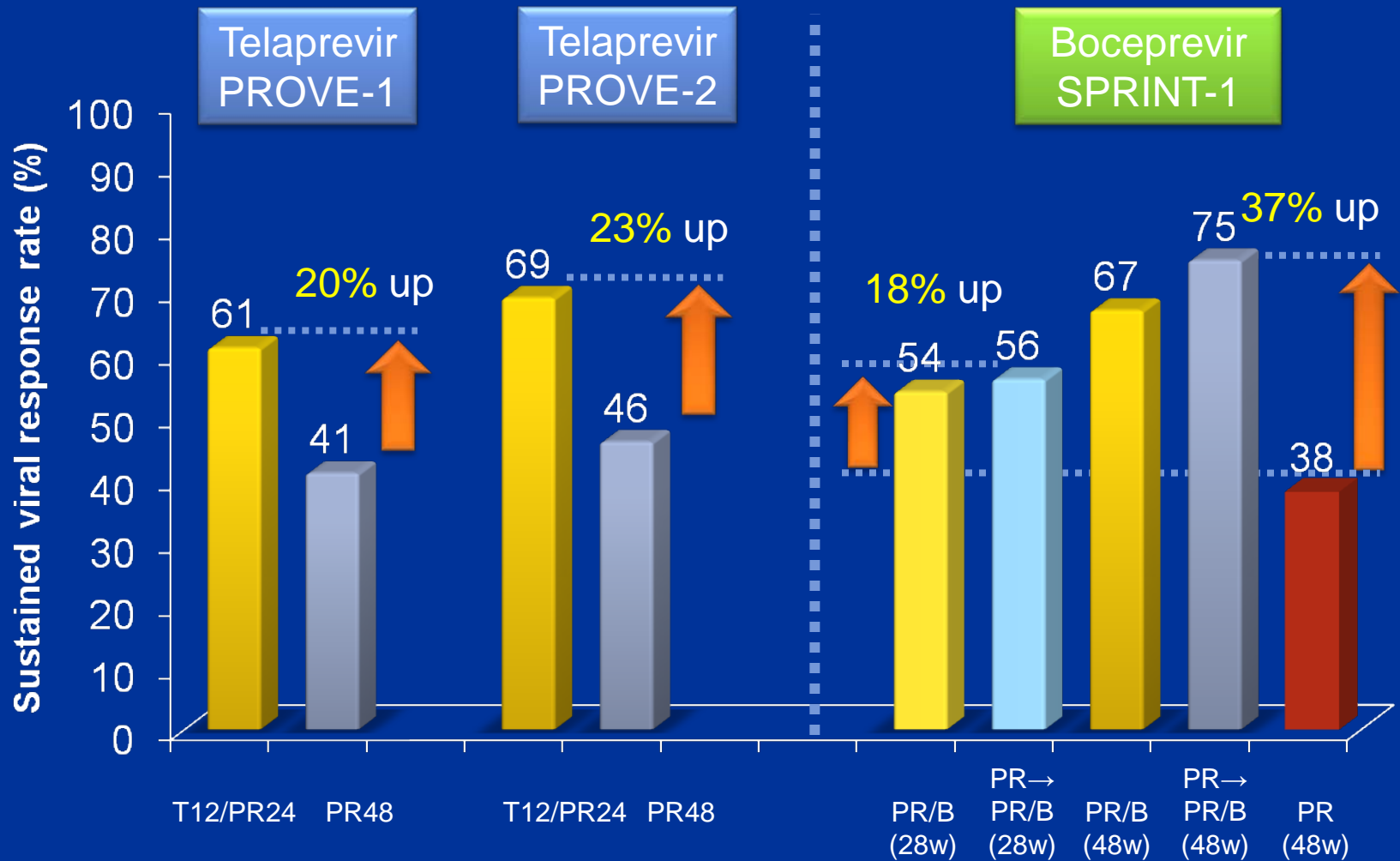
*Median decline

1. Reddy R, et al. 58th AASLD 2007;
2. Cooper C, et al. 58th AASLD 2007;
3. Hammond J, et al. 59th AASLD 2008;
4. Bavisotto L, et al. 58th AASLD 2007;

Peg-IFN plus Ribavirin plus **STAT-C Drugs:**

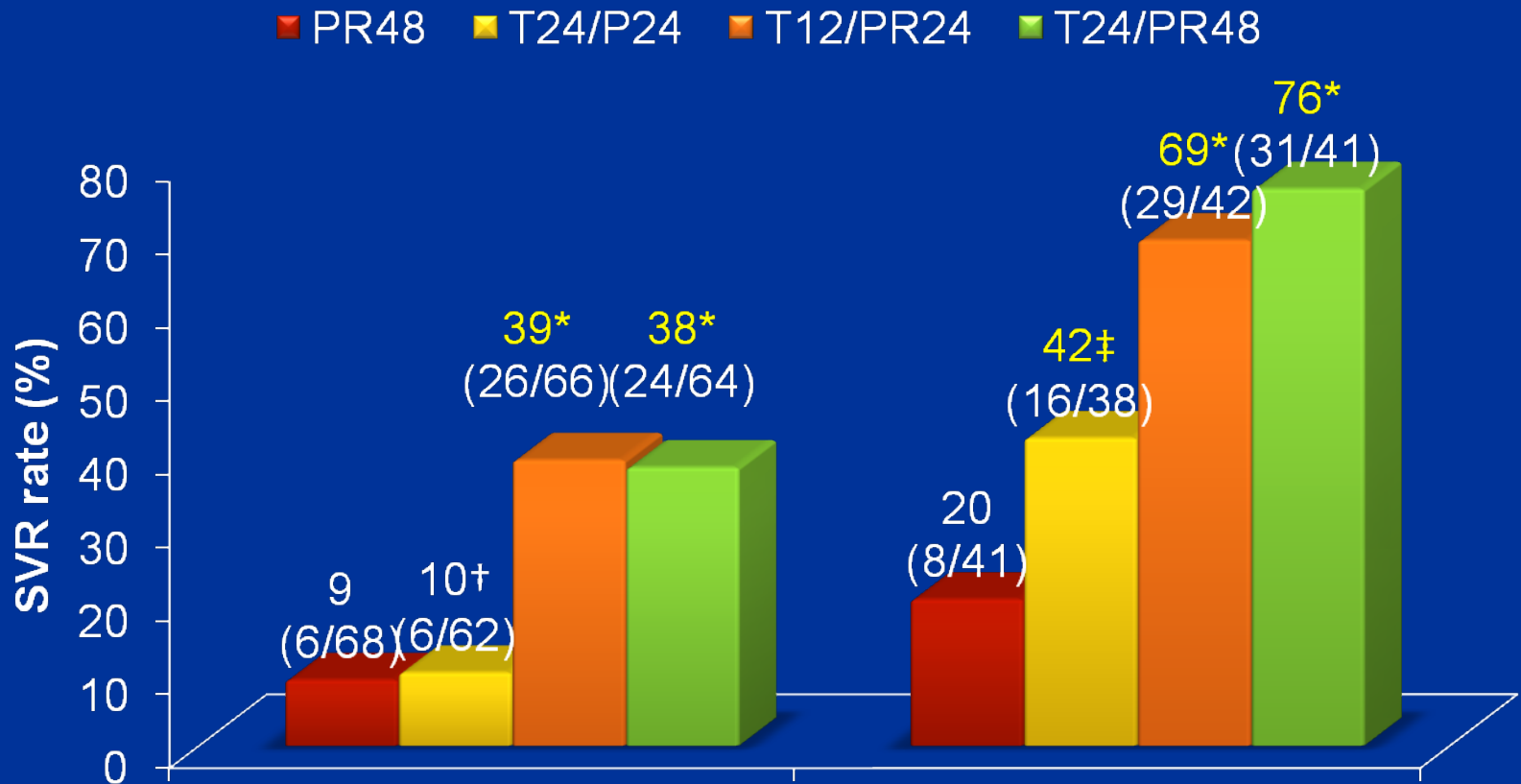
Protease inhibitor
Polymerase inhibitor
NS5A inhibitor

Protease inhibitor との併用試験における著効率の比較



(PROVE-1: McHutchison JG, et al. NEJM 2009;360:1827-1838)
 (PROVE-2: Hezode C, et al. NEJM 2009;360:1839-1850)
 (SPRINT-1: Kwo, et al. #4. EASL 2009)

過去の治療歴別著効率 (PROVE 3)



Prior Non-responder

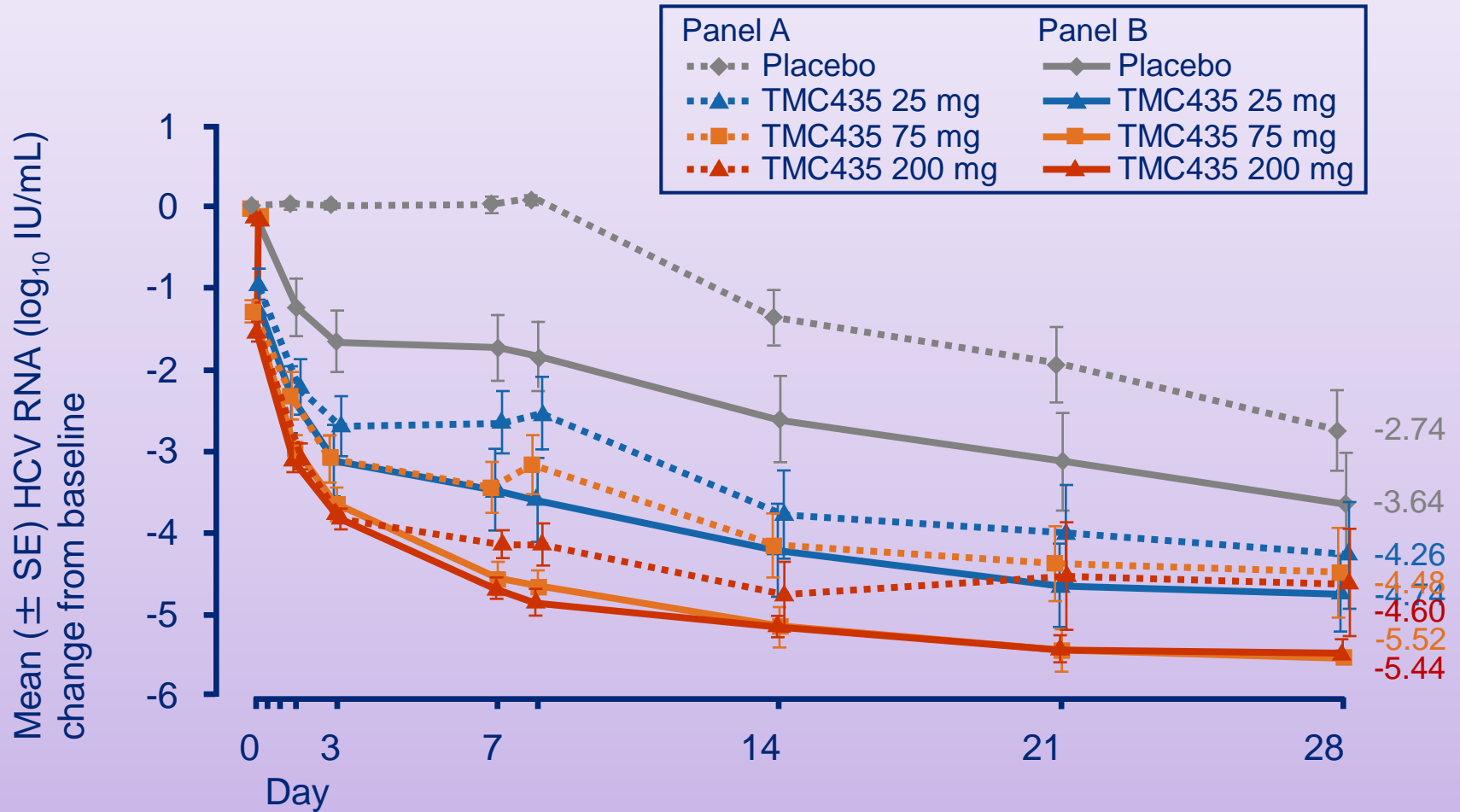
Prior Relapser

(* , p < 0.001; †, p = 0.471, ‡, p = 0.029 compared to P/R48w arm)

In the subgroup of prior viral breakthroughs, SVR rates in the two T/P/R arms were 57% (4/7) and 50% (4/8)

(Manns M et al. #1044. EASL 2009)

TMC435の抗ウイルス効果 (OPERA-1)



TMC435-C205試験の著効率

Treatment	TMC12 PR24	TMC24 PR24	TMC12 PR24	TMC24 PR24	SoC
Dose	75mg q.d.	75mg q.d.	150mg q.d.	150mg q.d.	
Patients	78	75	77	79	77
Week-24	67/73 (92%)	65/67 (92%)	68/74 (92%)	73/78 (94%)	4/18 (22%)
SVR4	59/65 (91%)	56/60 (93%)	57/61 (93%)	63/68 (93%)	NA
SVR12	32/33 (97%)	27/29 (93%)	32/36 (89%)	29/32 (91%)	NA

Genotype-1 naïve patients

MK-7009: 016試験: 本邦における第Ⅱ相試験

試験デザイン

- 対象患者: ジェノタイプ1、既治療患者
- 年齢: 20-64歳
- 主要評価項目: ウイルス陰性化率(4週時)
安全性及び忍容性(6週時)

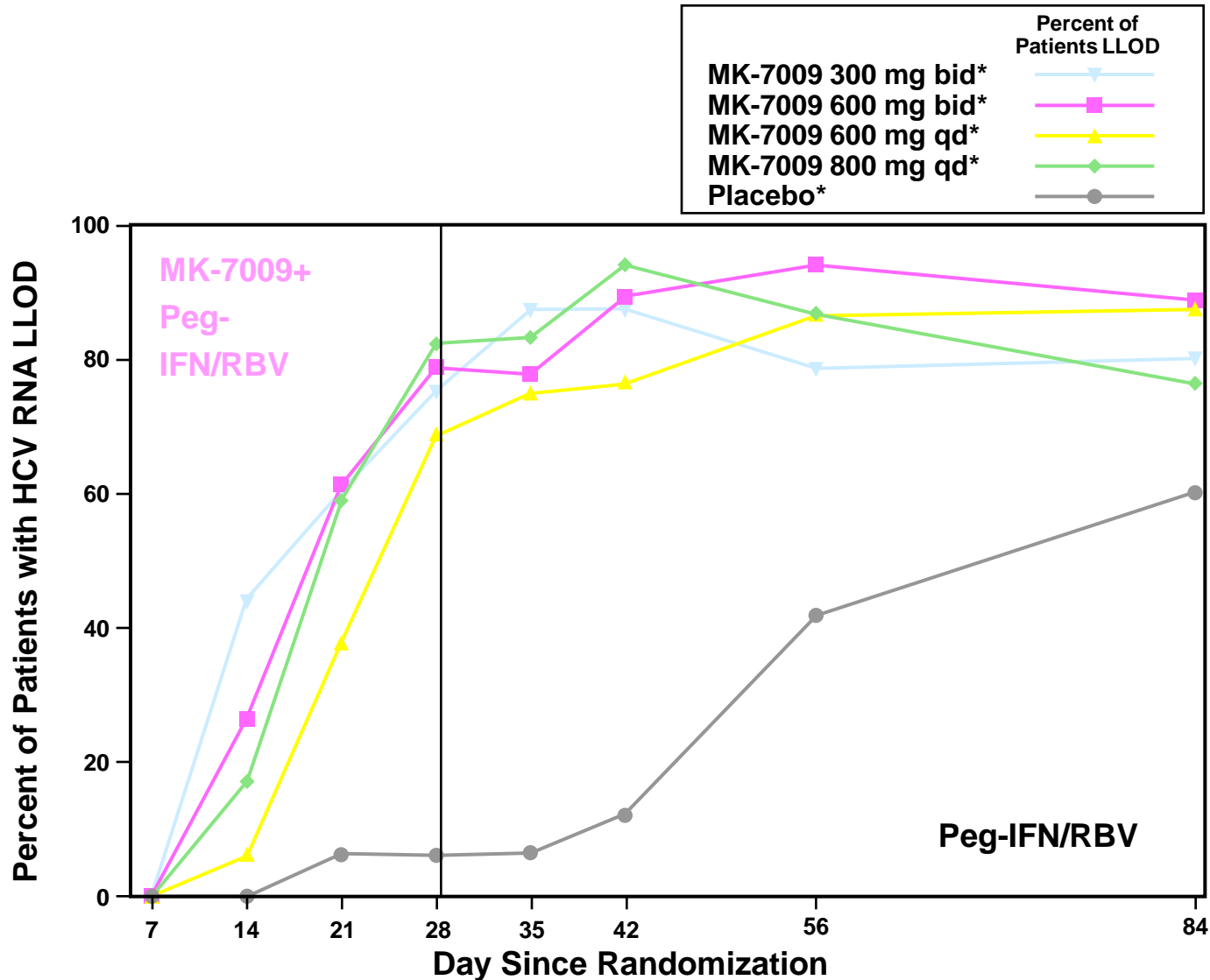


P: Peg-IFN

R: Ribavirin

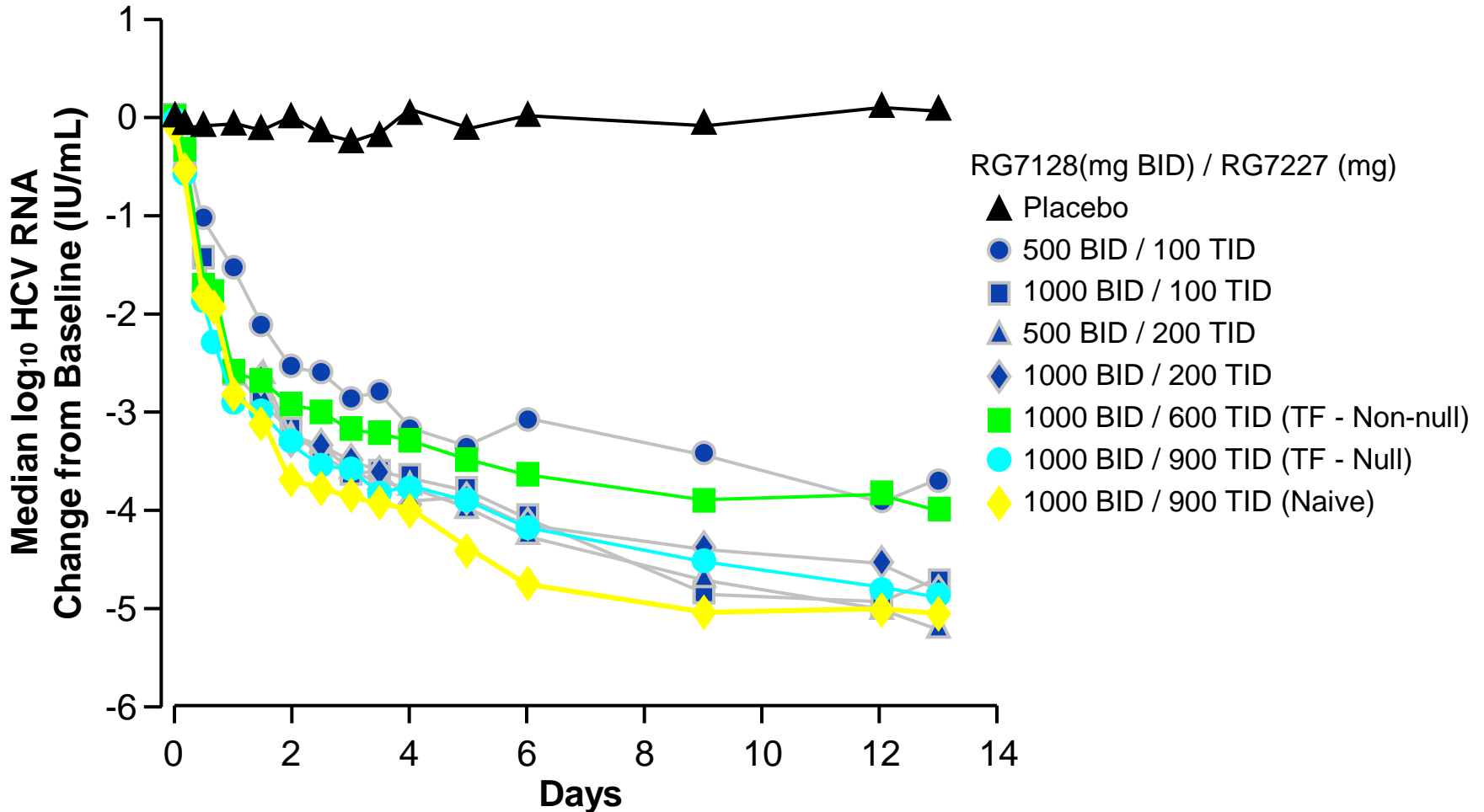
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880763?term=MK-7009&rank=5>

MK-7009の抗ウイルス効果 (HCV RNA Below < 10 IU/mL)



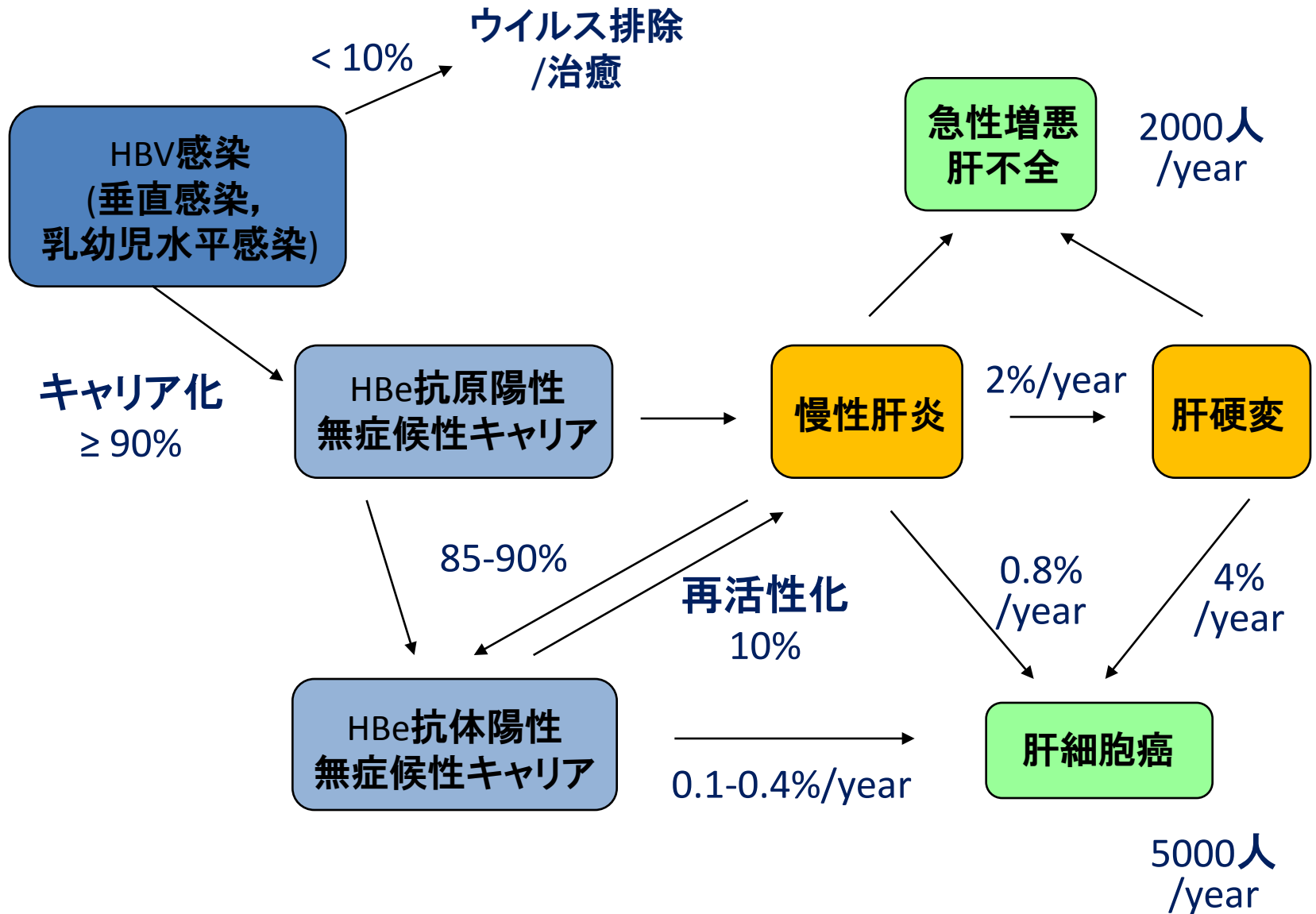
- HCV RNA kinetics show continued viral suppression even after MK-7009 dosing ended on day 28

ポリメラーゼ阻害剤(RG7128)とプロテアーゼ阻害剤 (RG7227) の同時投与による抗ウイルス効果

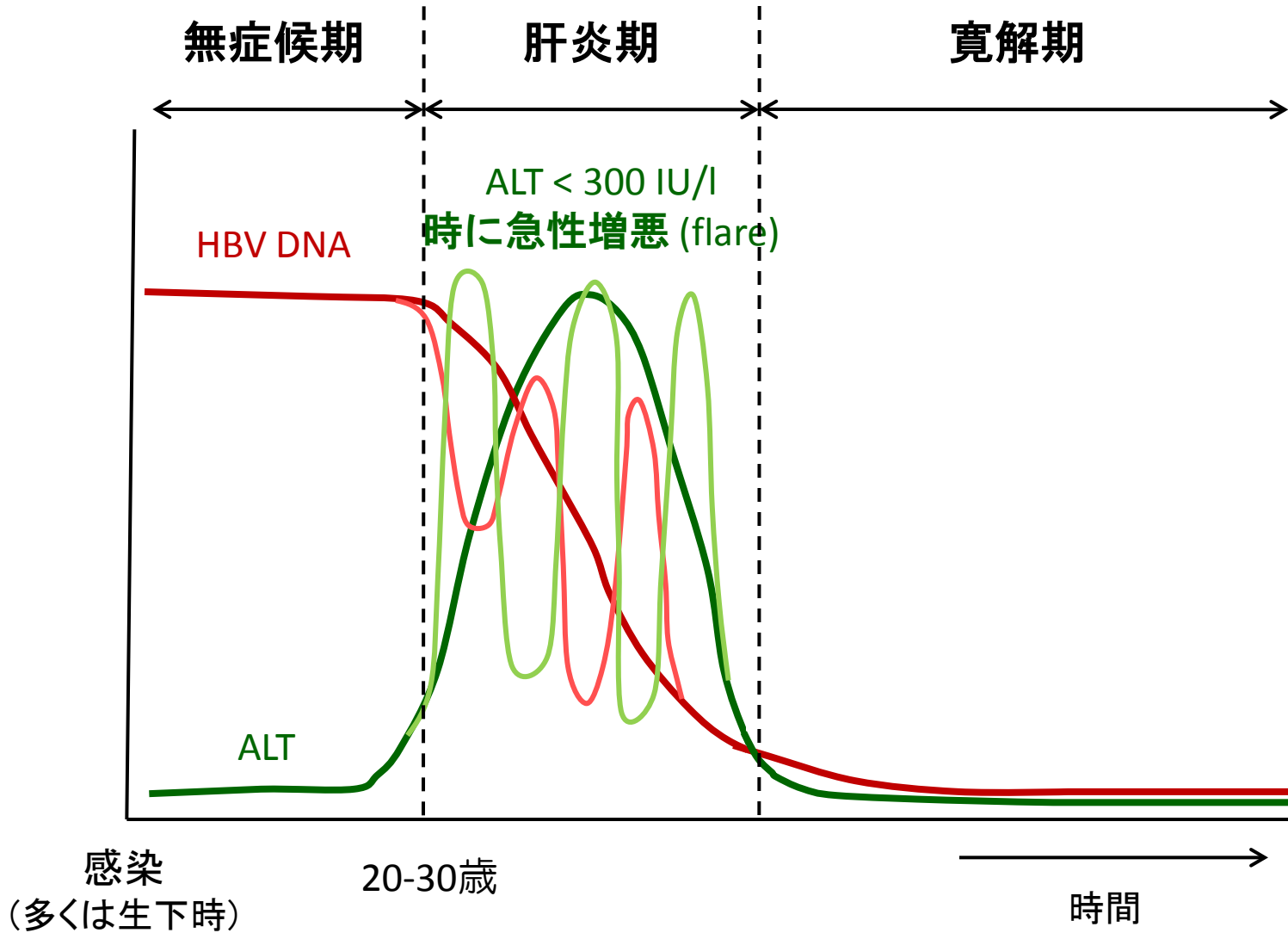


B 型 肝 炎

HBVキャリアの臨床経過



HBVキャリアの自然経過



B型肝炎治療薬

- **核酸アナログ**

 - HBV複製における逆転写過程を特異的に阻害

- **インターフェロン**

 - HBV複製の直接阻害作用＋免疫賦活作用

- **ステロイド離脱療法**

 - ステロイド投与後急速に減量→中断することで反跳的に起こる免疫賦活作用を利用した治療

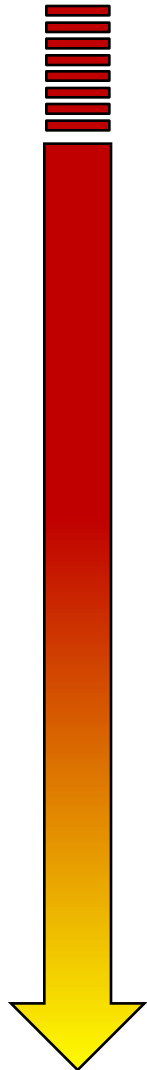
- **肝庇護薬**

 - グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸

B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス製剤認可の過程

核酸アナログ製剤

インターフェロン



		1988.3	インターフェロン 28日投与
2000.9	ラミブジン	2002.1	インターフェロン 半年投与
2004.10	アデホビル (ラミブジン耐性症例のみ)		
2006.9	エンテカビル		
2008.6	アデホビル (naive症例)	??	PEGインターフェロン
??	テルビブジン テノホビル クレブジン etc.		

B型慢性肝炎に対してPEG-IFN 48-52週投与を施行した海外の大規模臨床試験の結果

投与終了24週後の治療効果

報告者	患者集団/治療	n	HBV DNA 低下率 ^a	HBV DNA 陰性化率	ALT 正常化率	HBe抗原 陰性化率
Marcellinら	HBe抗原陰性患者 PEG-IFN + プラセボ	177	43%	19%	59%	—
	PEG-IFN + LAM	179	44%	20%	60%	—
	LAM単独	181	29%	7%	44%	—
Lauら	HBe抗原陽性患者 PEG-IFN + プラセボ	271	32%	14%	41%	34%
	PEG-IFN + LAM	271	34%	14%	39%	28%
	LAM単独	272	22%	5%	28%	21%
Janssenら	HBe抗原陽性患者 PEG-IFN + プラセボ	136	27%	7%	32%	36%
	PEG-IFN + LAM	130	32%	9%	35%	35%

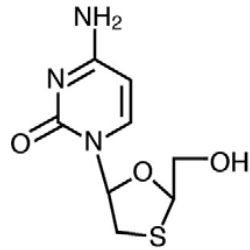
(文献)1. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1206-17.

2. Lau GK, et al. N Engl J Med 2005; 352: 2682-95.

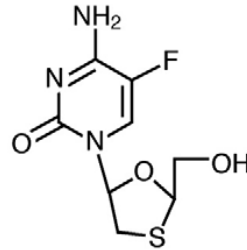
3. Janssen HL, et al. Lancet 2005; 365: 123-9.

抗HBV剤として用いられる核酸アナログの種類

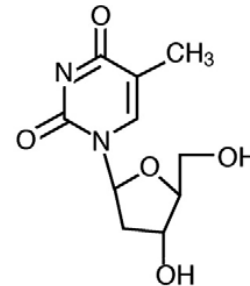
L-nucleoside



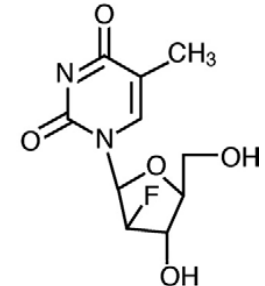
Lamivudine (LAM)



Emtricitabine (FTC)

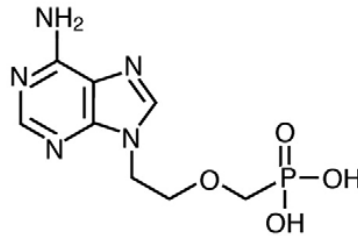


Telbivudine (LdT)

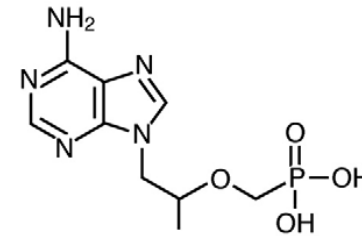


Clevudine (L-FMAU)

Acyclic phosphonate

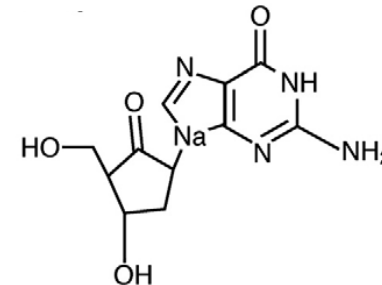


Adefovir (ADV)



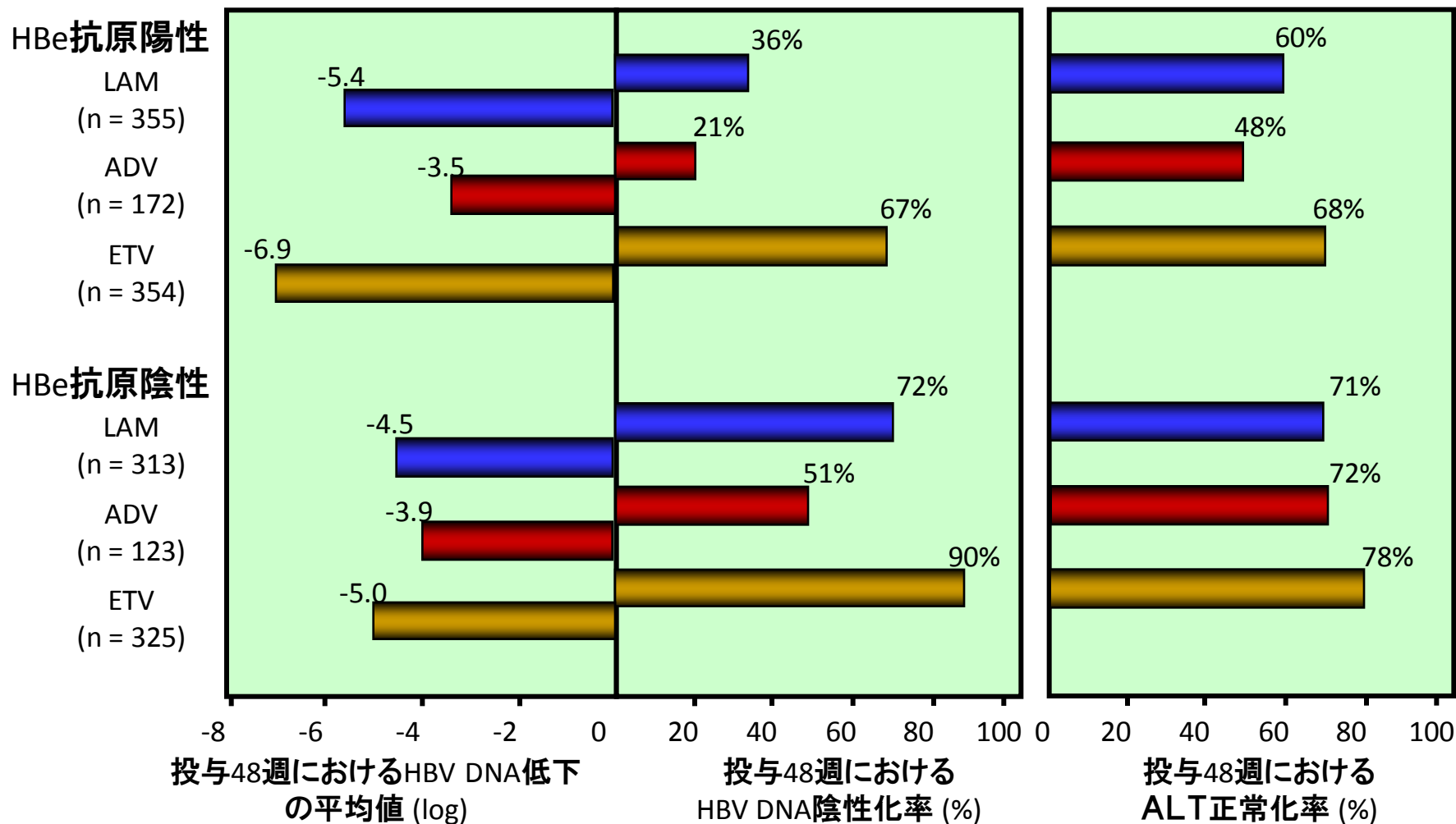
Tenofovir (TDF)

Cyclopentane



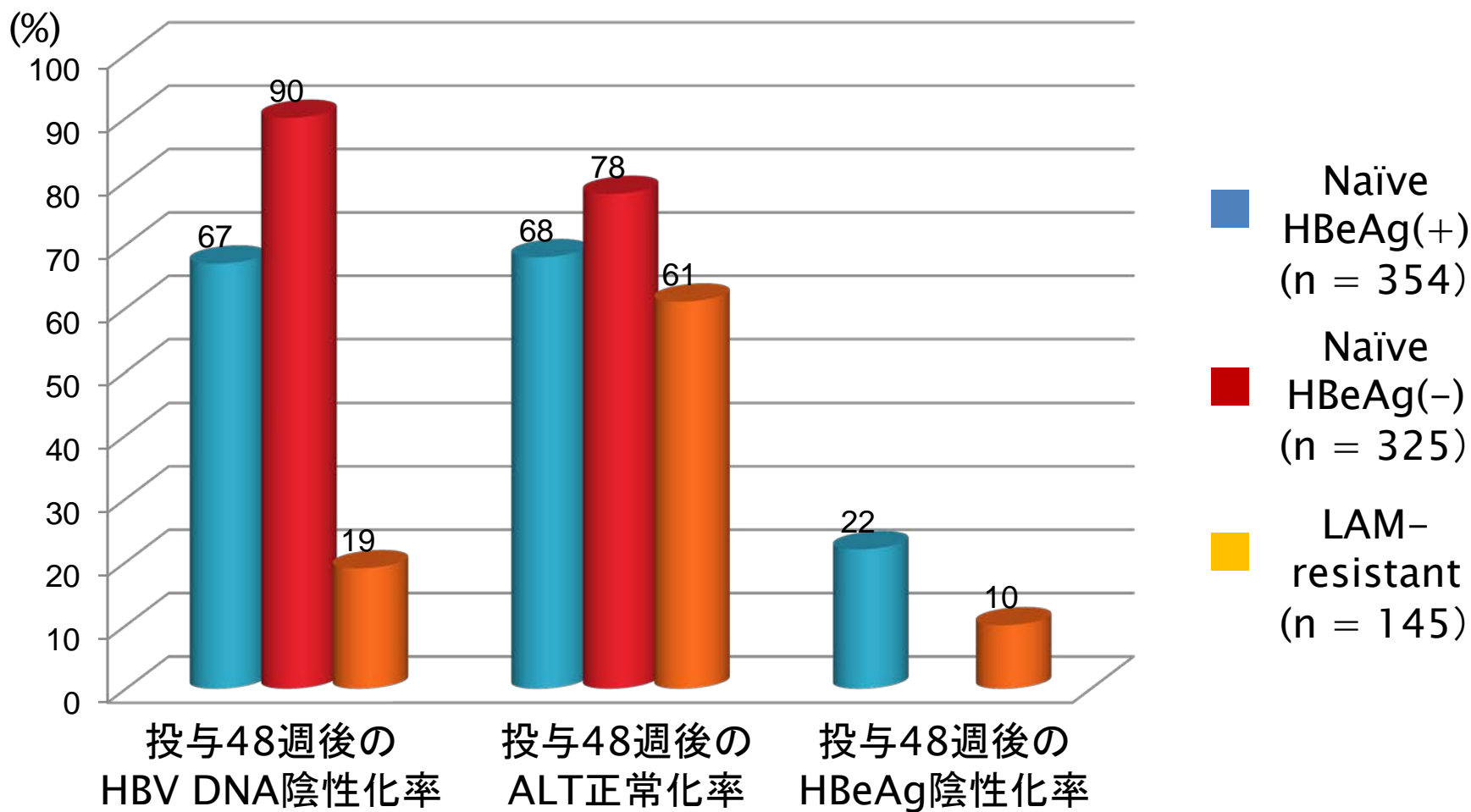
Entecavir (ETV)

海外の大規模臨床試験におけるB型慢性肝炎に対する各種核酸アナログの治療効果



1. Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348: 800-7. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2003; 348: 808-16.
 3. Chang TT, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1001-10. 4. Lai CL, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20.

B型慢性肝炎に対してETV投与を施行した 大規模臨床試験の結果



文献:

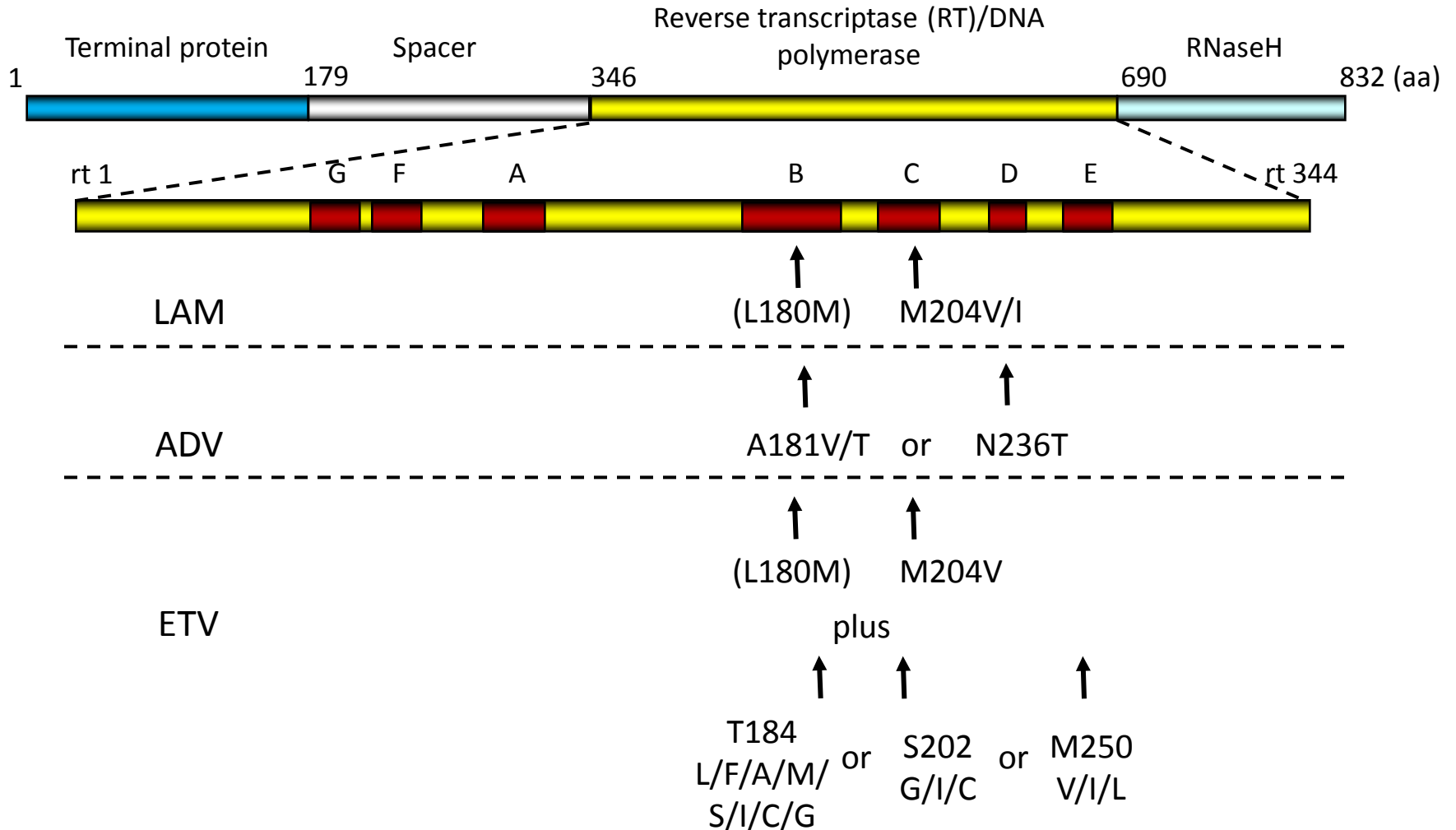
1) N Engl J Med 2006; 354: 1001.

2) N Engl J Med 2006; 354: 1011.

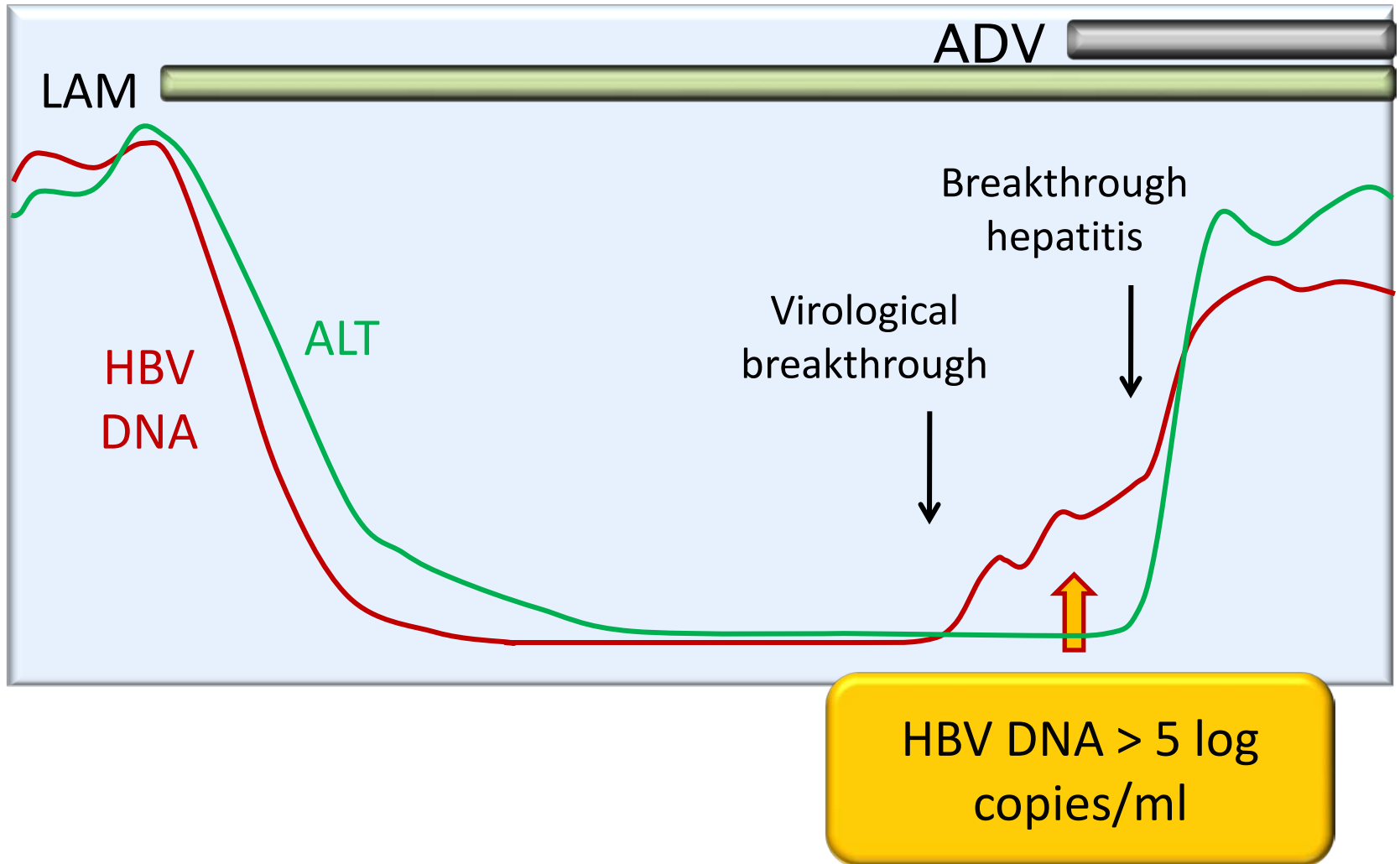
3) Gastroenterology 2006; 130: 2039.

HBVポリメラーゼ遺伝子の構造ならびに 各種核酸アナログ耐性関連HBV変異

HBV polymerase gene



LAM耐性B型肝炎に対するADV追加投与のタイミング



核酸アナログ耐性変異ウイルスの累積出現頻度

Drugs	Duration of therapy	Emergence rate of drug-resistant mutant virus
Lamivudine	1 yr	24%
	2 yr	42%
	3 yr	53%
	4 yr	70%
Adefovir dipivoxil (nucleoside-naïve)	1 yr	0%
	3 yr	6%
	5 yr	29%
Adefovir dipivoxil (lamivudine-resistant) switch from LAM to ADV	1 yr	18%
	ADV plus LAM	rare
Entecavir (nucleoside-naïve)	3 yr	< 1%
Entecavir (lamivudine-resistant)	3 yr	15%

References: 1) Clin Infect Dis 2003; 36: 687. 2) N Engl J Med; 2005; 352: 2673.

3) Gastroenterology 2006; 131: 1743. 4) Hepatology 2006; 43: 1385.

5) Colonna RJ et al. Hepatology 2007; 44: 229A.

LAM耐性B型肝炎に対する治療法

- ADV追加、LAM/ADV 2剤併用が基本
- ADVへの切り替え
- ETVへの切り替え
- (IFNへの切り替え)
- Tenofovir (TDF)への切り替え

ETV耐性B型肝炎に対する治療法

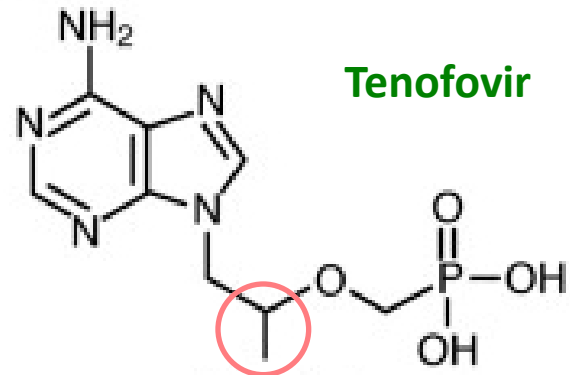
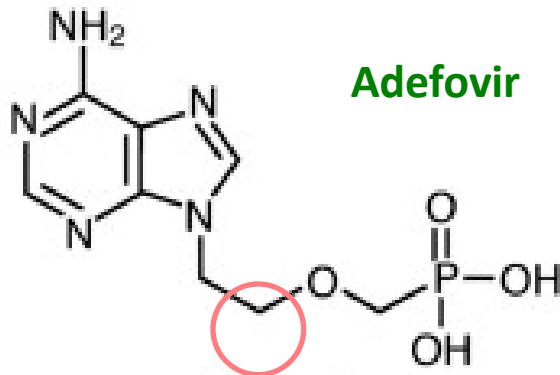
- LAM/ADV 2剤併用へ切り替え
- ETV/ADVへの切り替え
- Tenofovir (TDF)への切り替え

テノビル

テノビルはすでに HIV感染症に対する治療薬として認可されている。

安全性は HIV治療で検証する。

Acyclic Phosphate Group



ラミブジン耐性症例に対するアデホビル ならびにテノホビルの抗HBV効果の比較

