

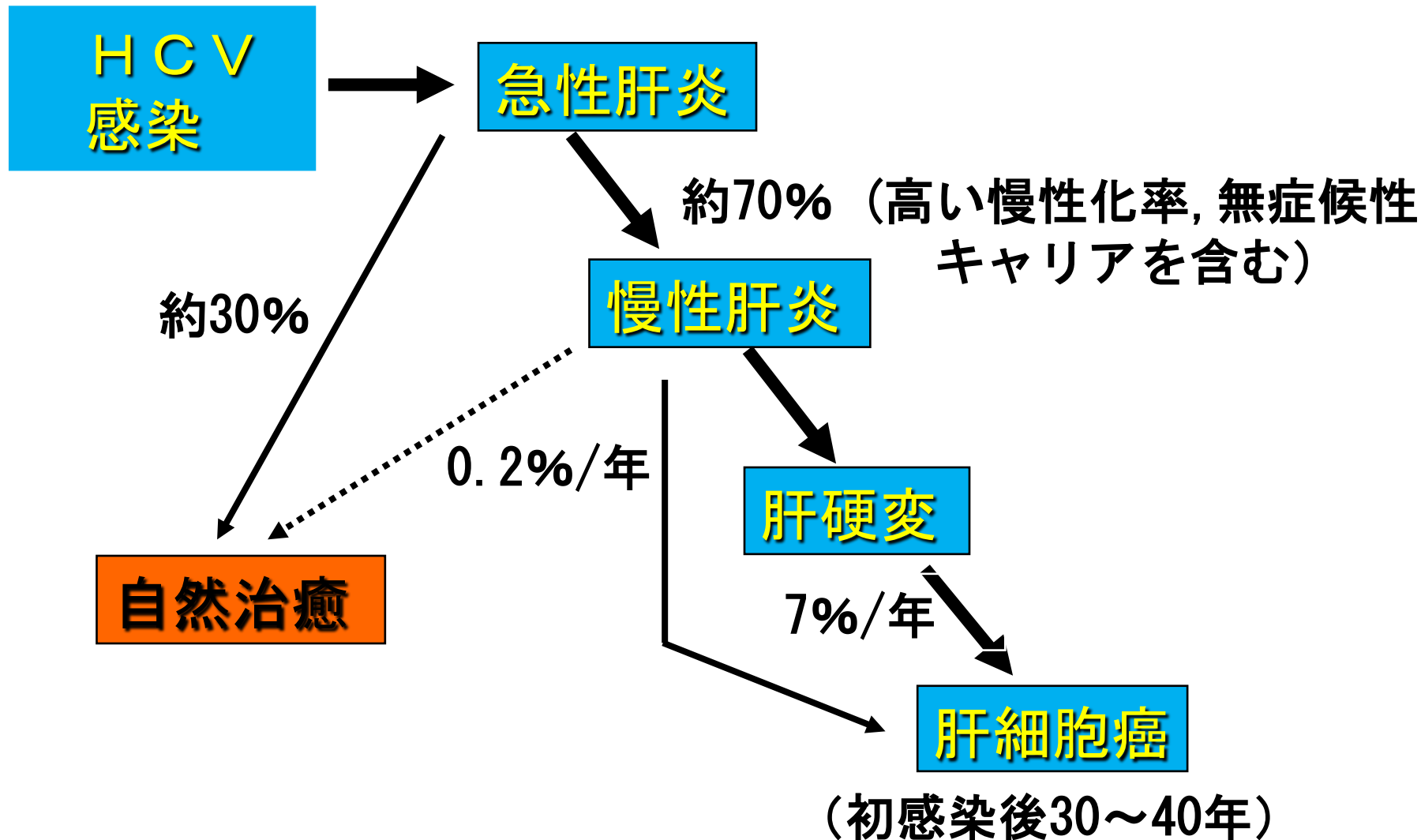
関西労災病院



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

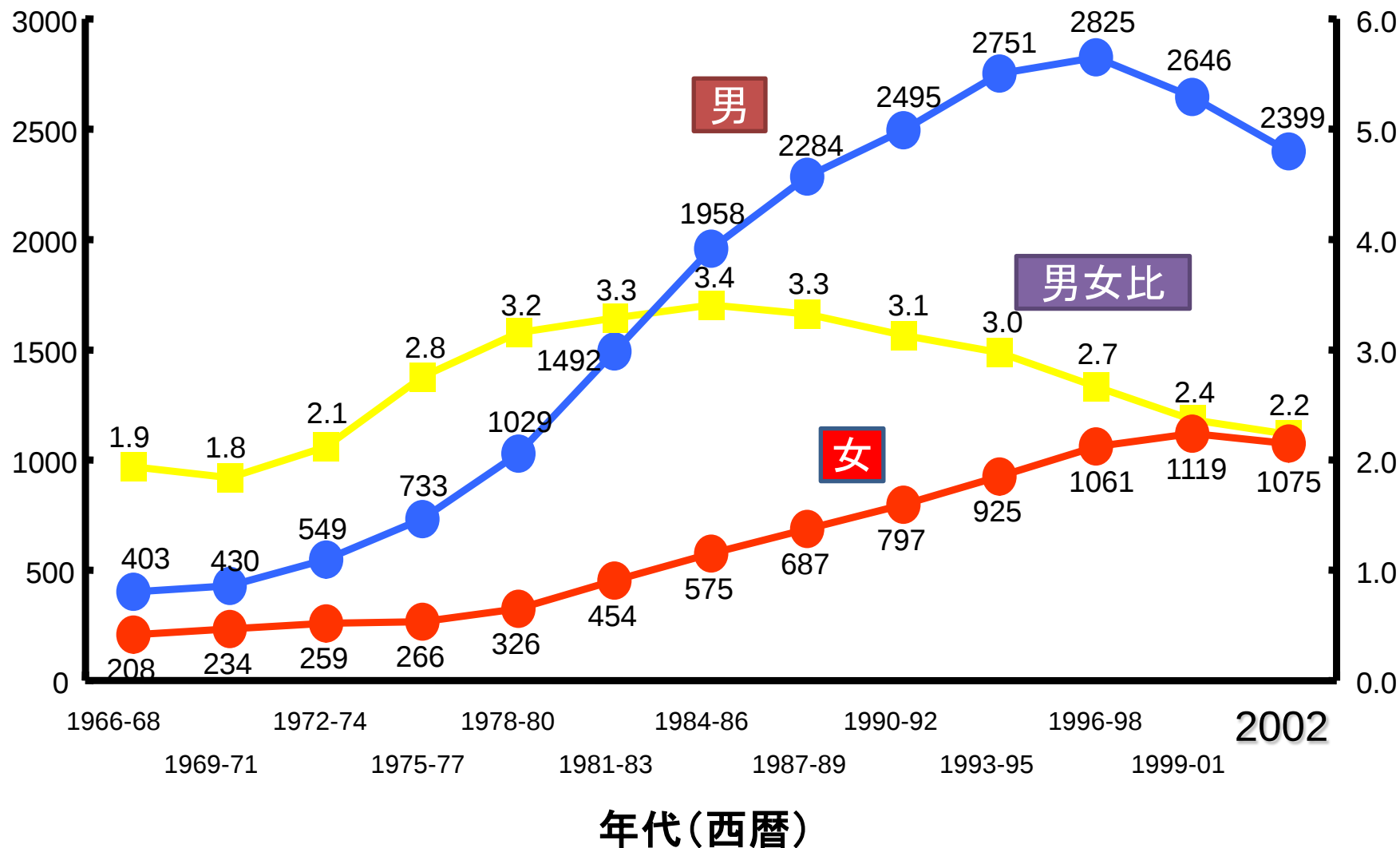
C型肝炎感染後の自然経過



肝癌発生数

肝発生数
(人)

発生数
(男/女比)



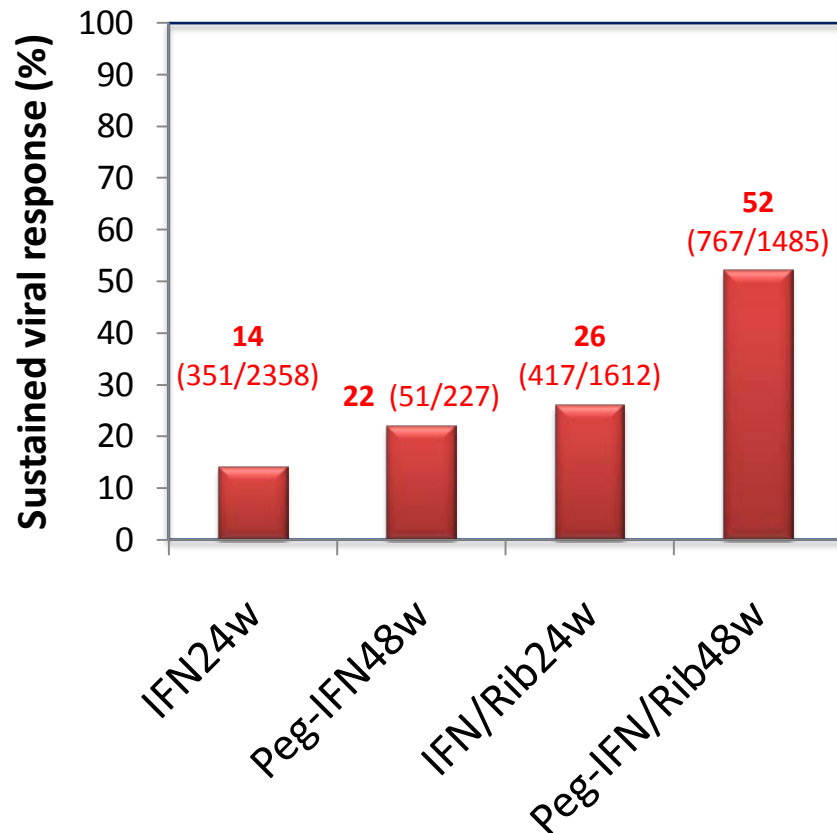
本邦におけるインターフェロン治療の変遷

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）

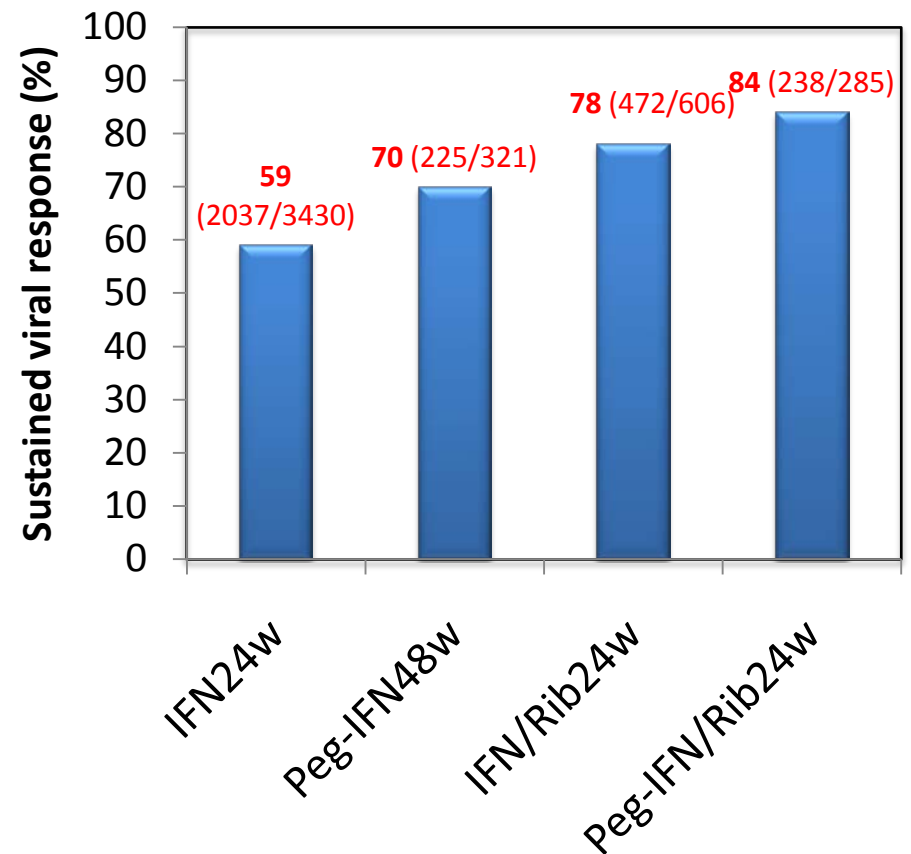
IFN治療の短期治療効果

治療法別の著効率（PPS解析）

1型高ウイルス量

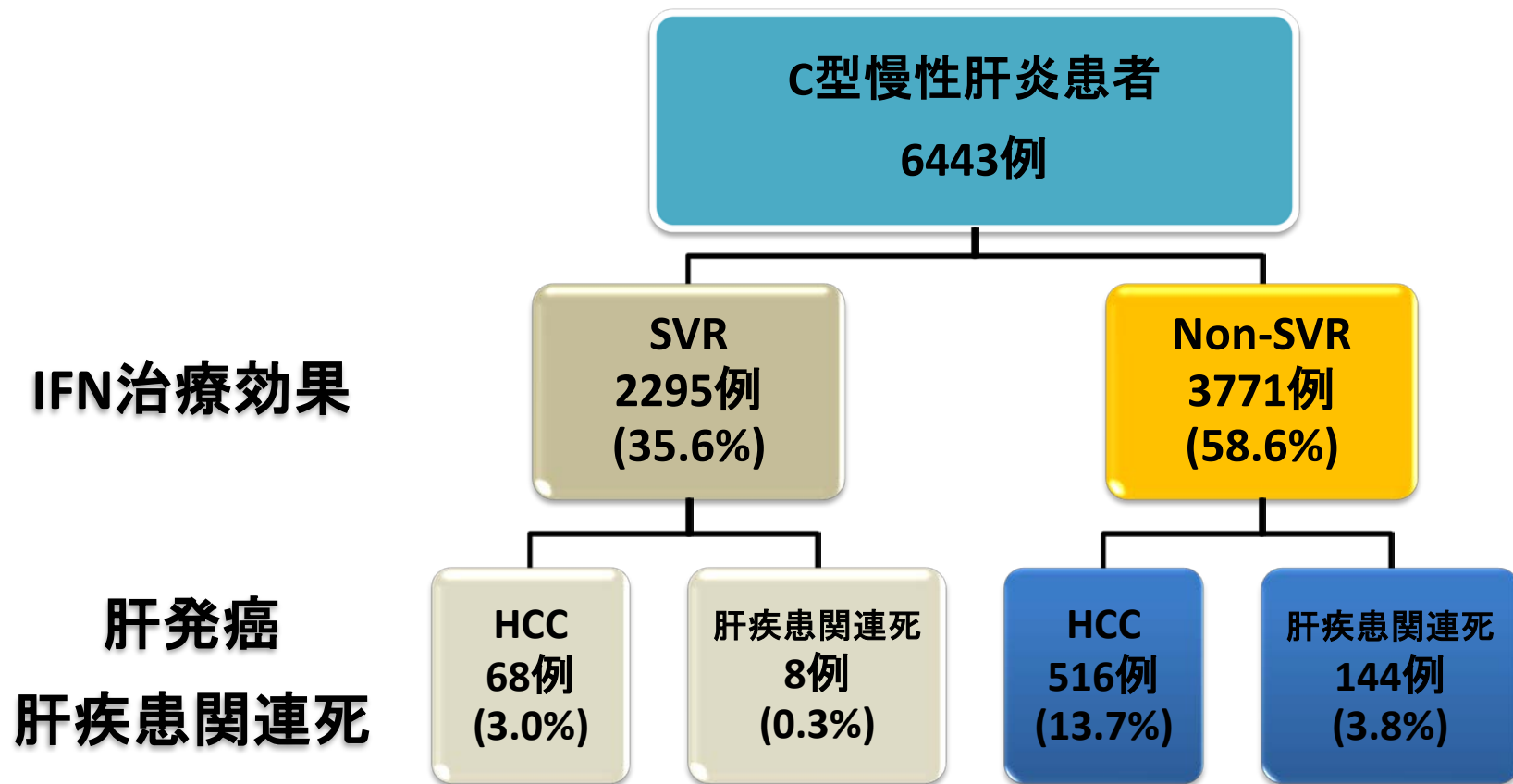


1型高ウイルス量以外



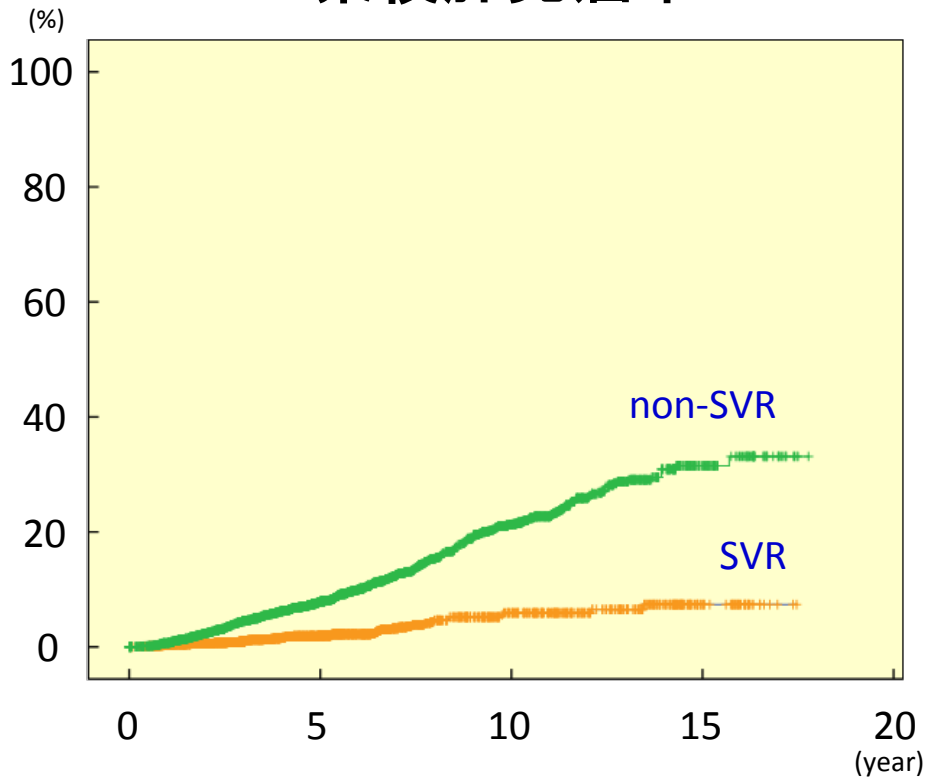
IFN治療の長期治療効果

IFN治療効果別の肝発癌率・肝疾患関連死亡率



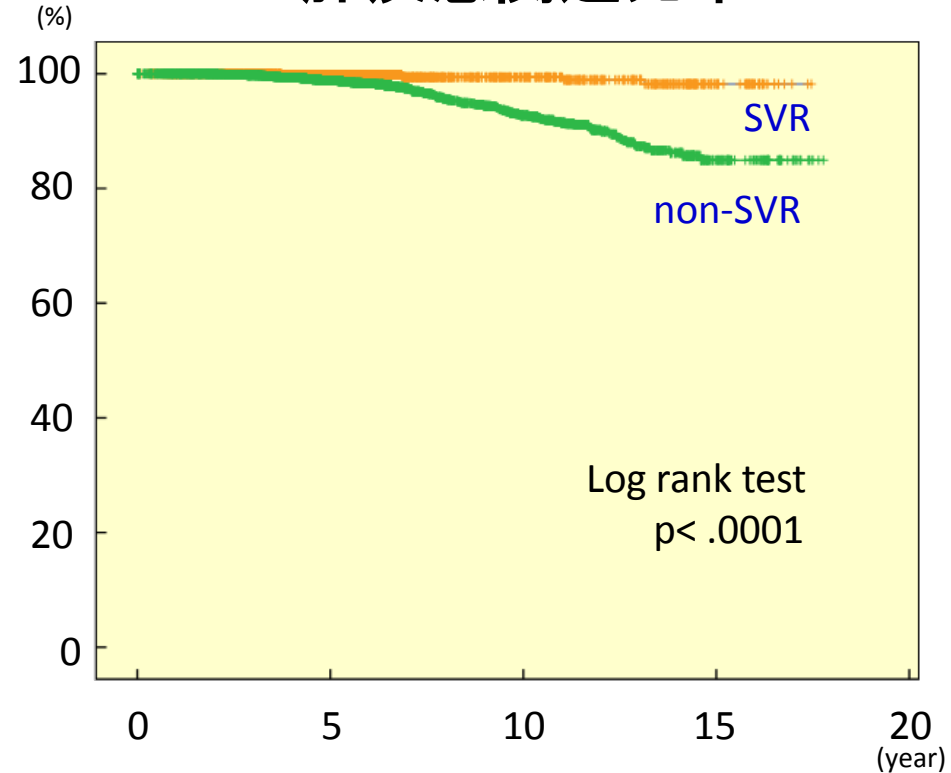
肝発癌率・肝疾患関連死亡率

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

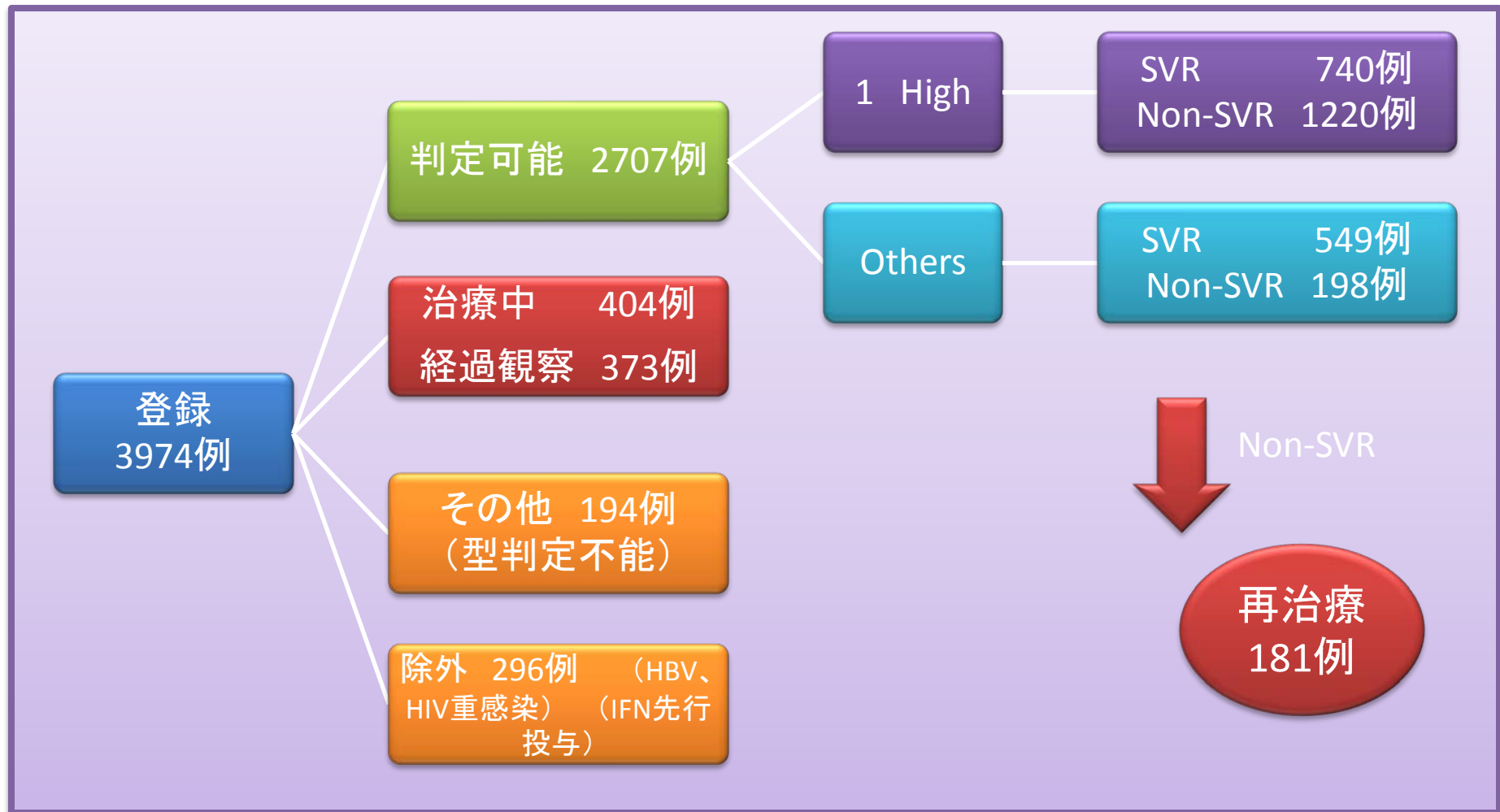
肝疾患関連死亡率



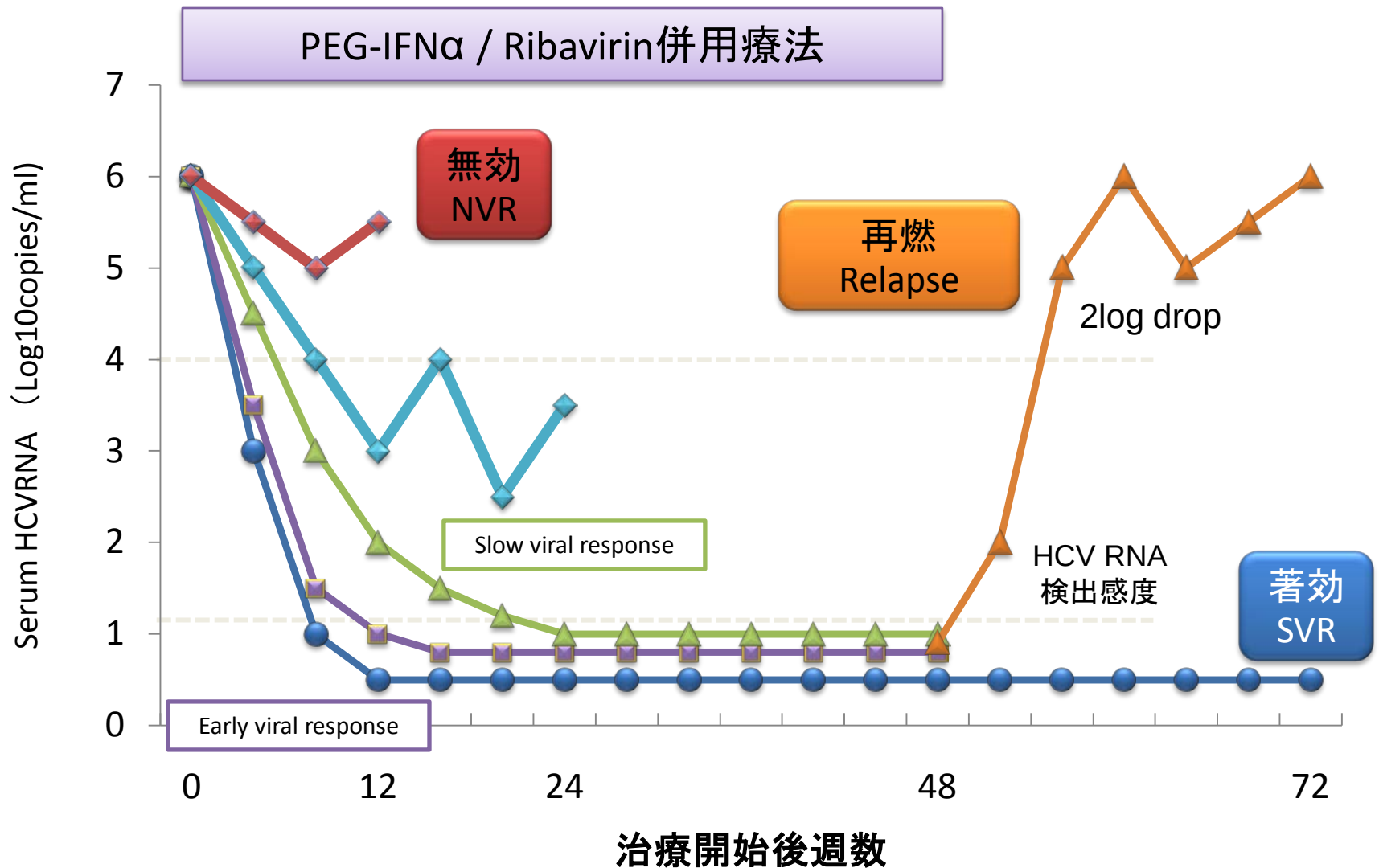
	3年	5年	10年	15年
SVR(%)	0.1	0.1	0.6	1.8
Non-SVR(%)	0.3	1.2	7.3	15.1

Peg-IFN/Ribavirin併用療法

OLFにおけるPeg-IFN/Ribavirin併用療法

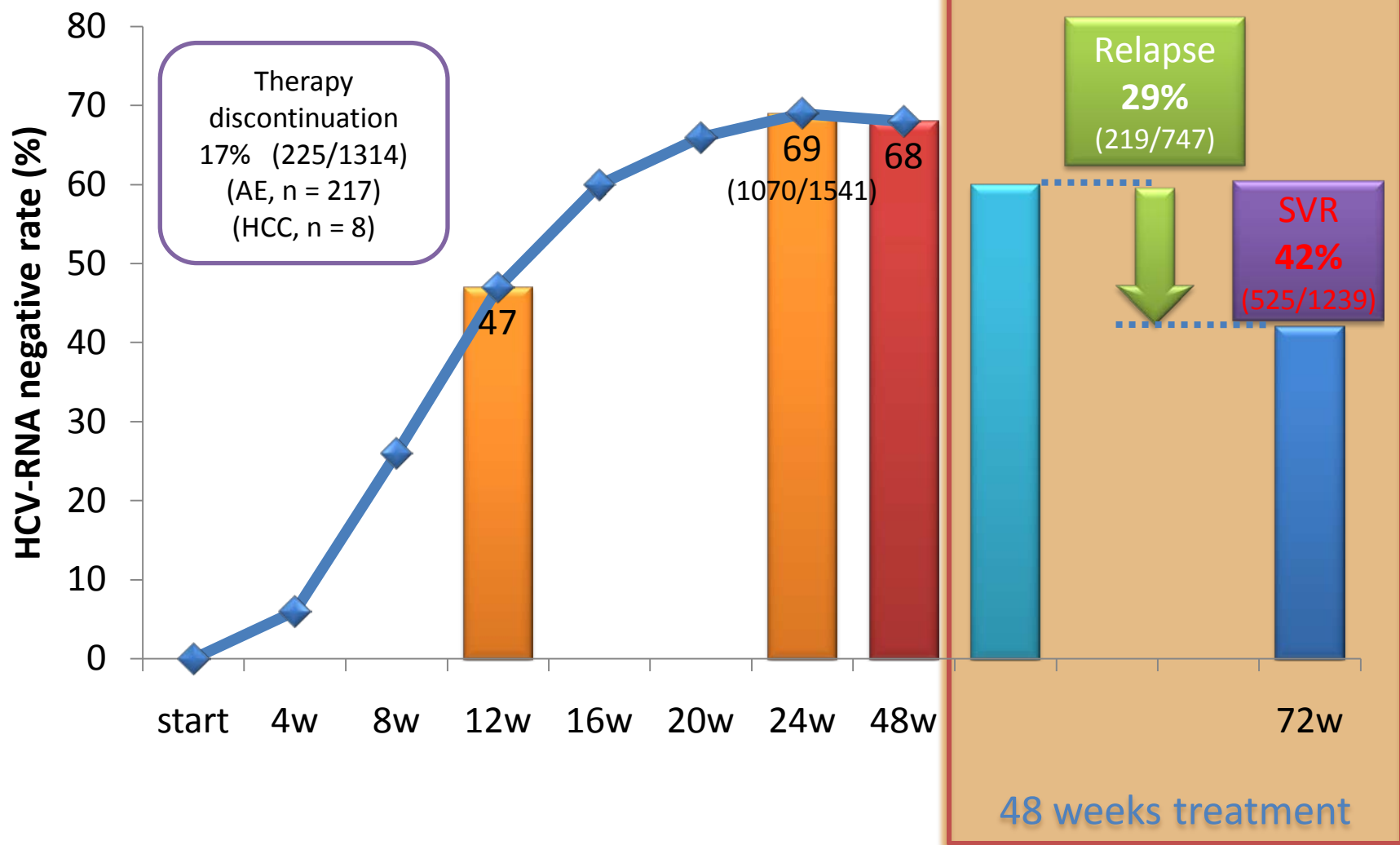


IFN治療における血中HCVRNA量の変動と 治療効果の判定



HCV RNA陰性化率とSVR率

(patients with HCV genotype 1 ($\geq 100\text{KIU/ml}$))

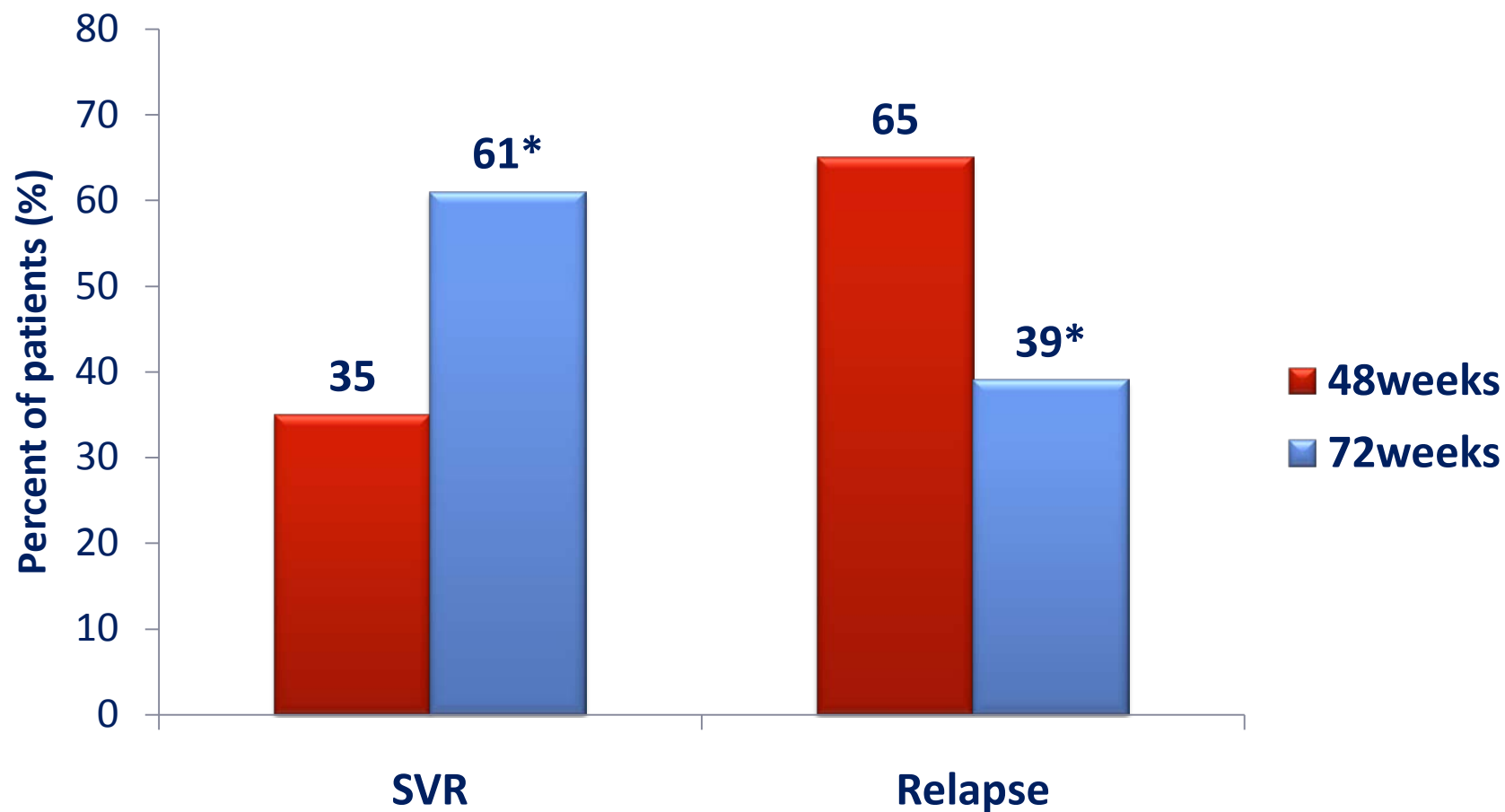


延長投与

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

免疫賦活作用の増強

新しいIFN製剤

Albuferon

TLRアゴニスト

CPG10101
Isatorbine

新しいRBV様製剤

Viramidine
Tarivavirin

免疫修飾剤

Nitazoxanide

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

R 7227
BI201335

ポリメラーゼ阻害剤

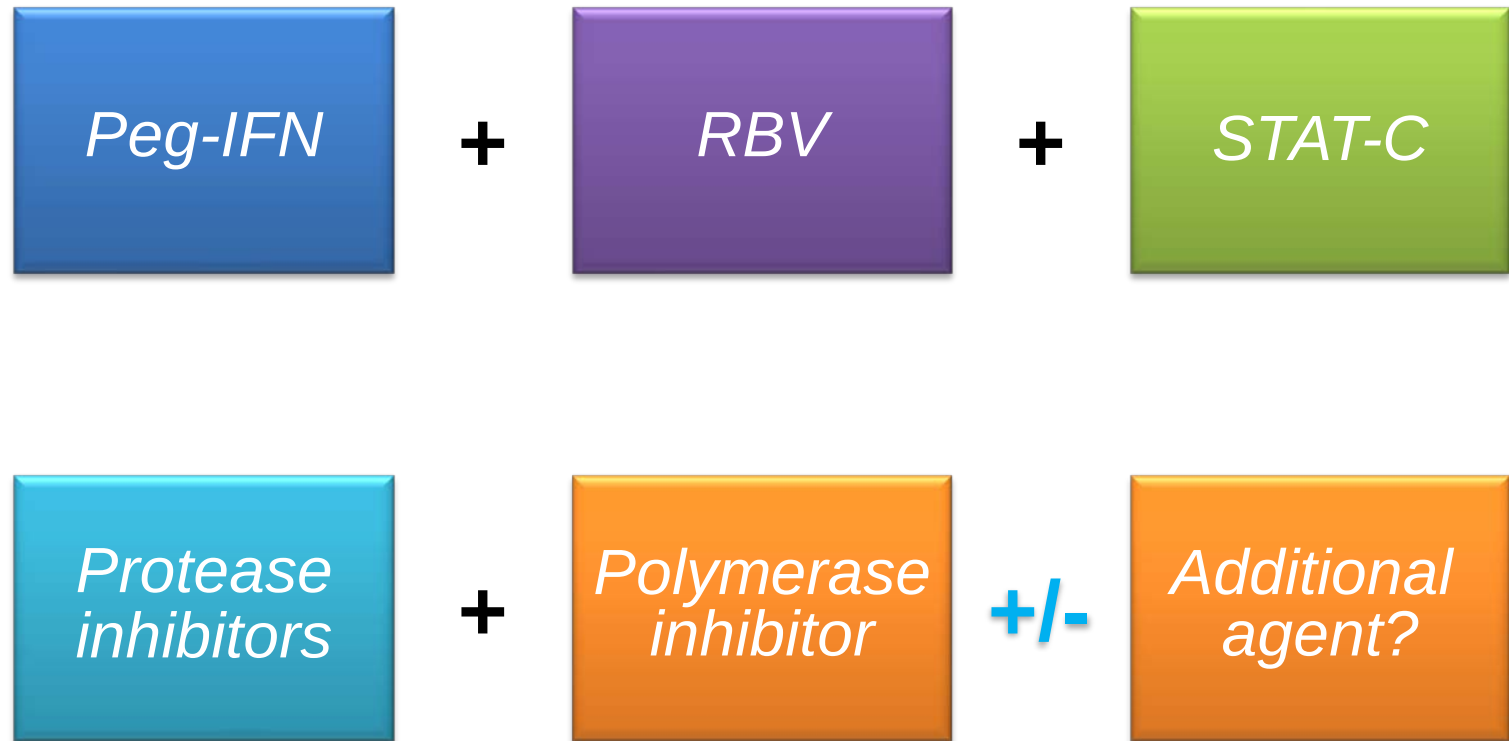
R7128
PF-868554

ANA598
GS-9190

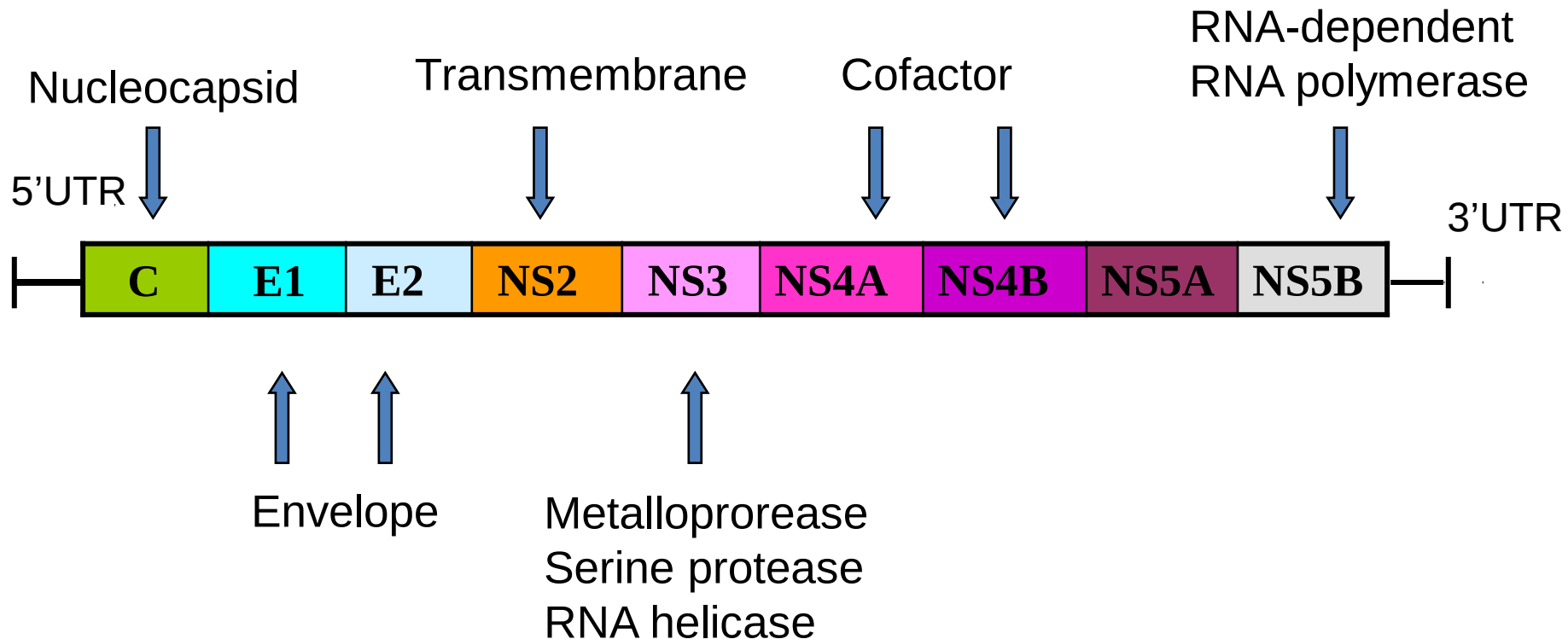
NS5A阻害剤

BMS-790052

C型肝炎の今後の治療

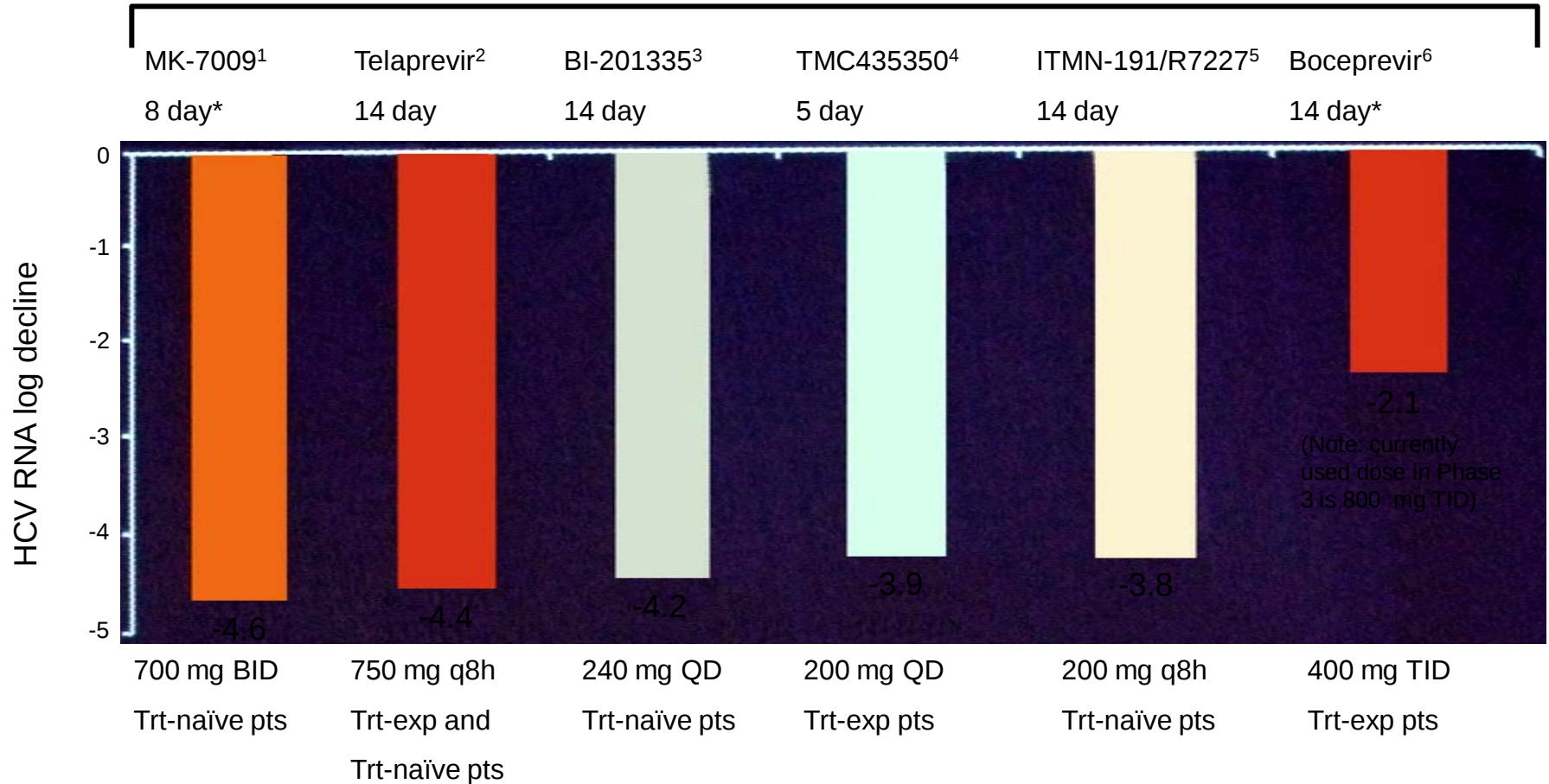


C型肝炎ウイルス



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

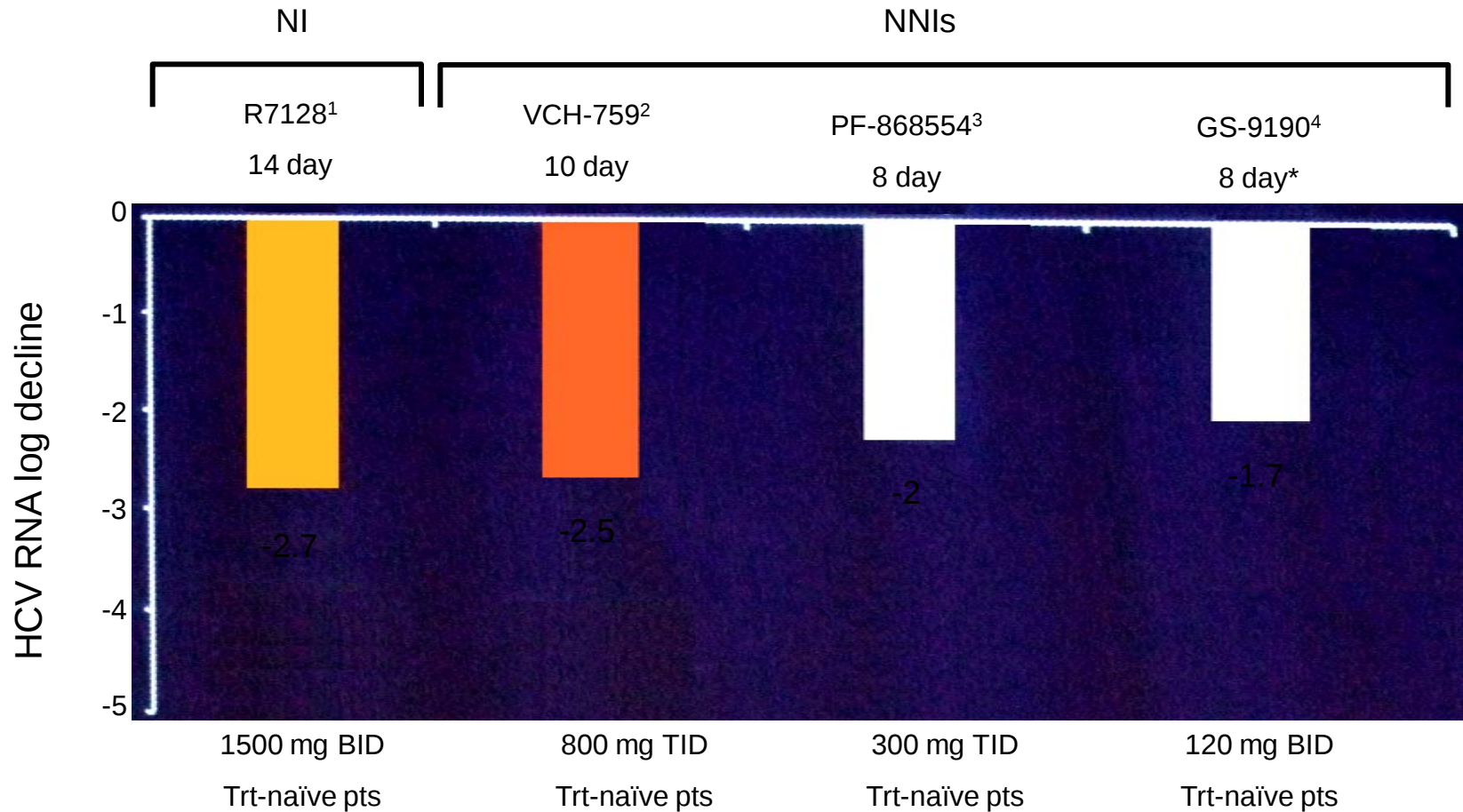


Note: no head-to-head trials have been conducted to date

*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

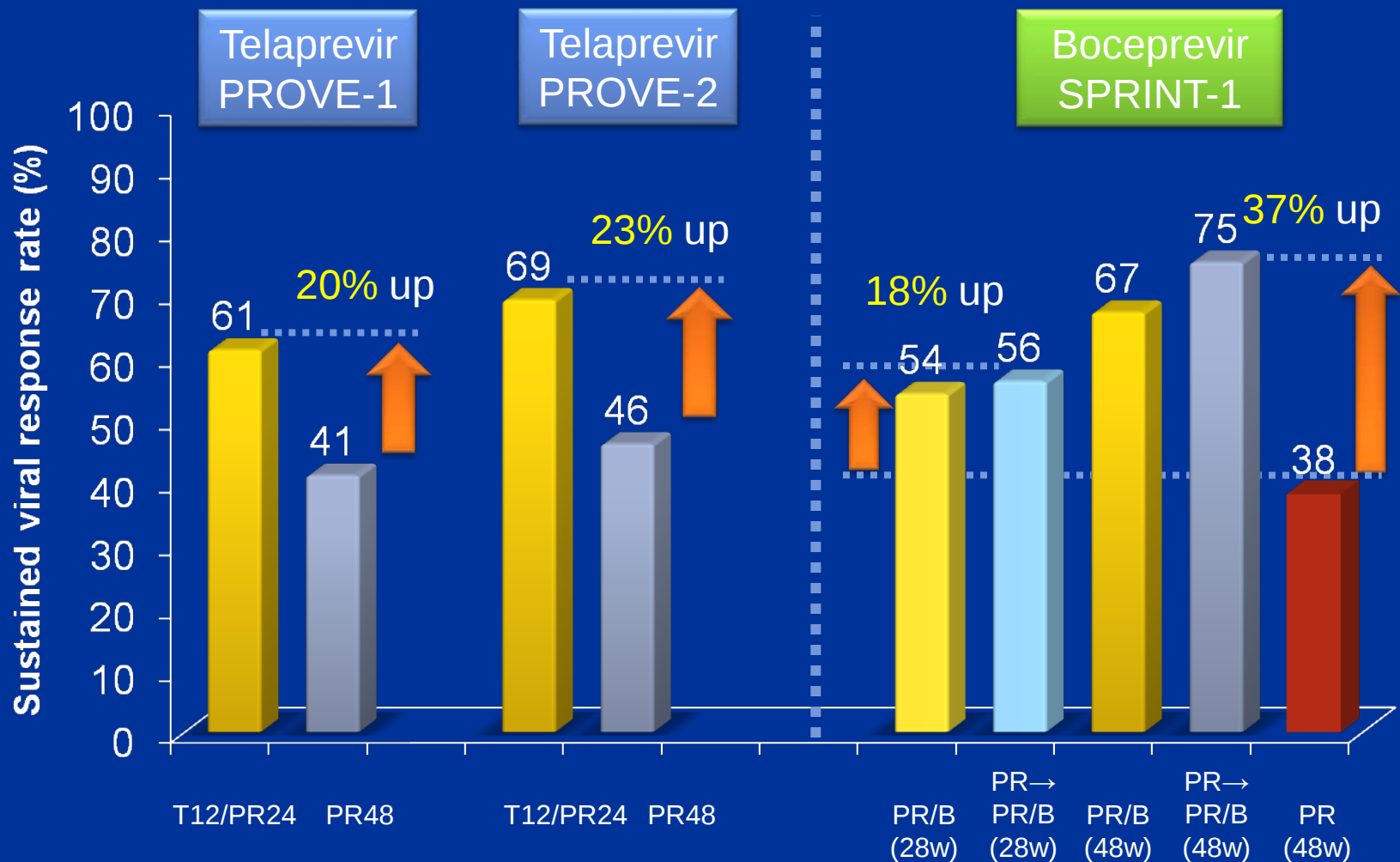
*Median decline

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

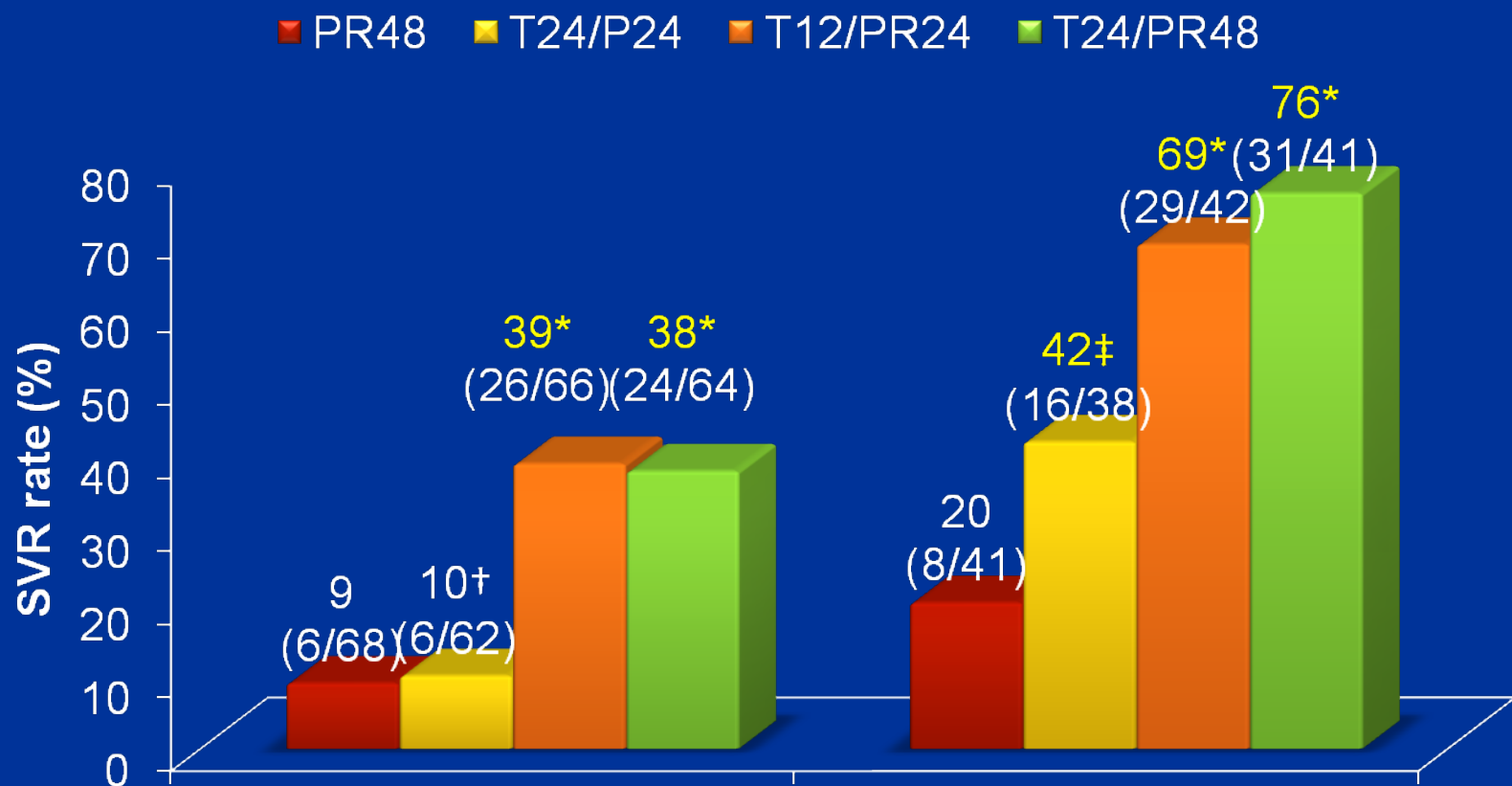


(PROVE-1: McHutchison JG, et al. NEJM 2009;360:1827-1838)

(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

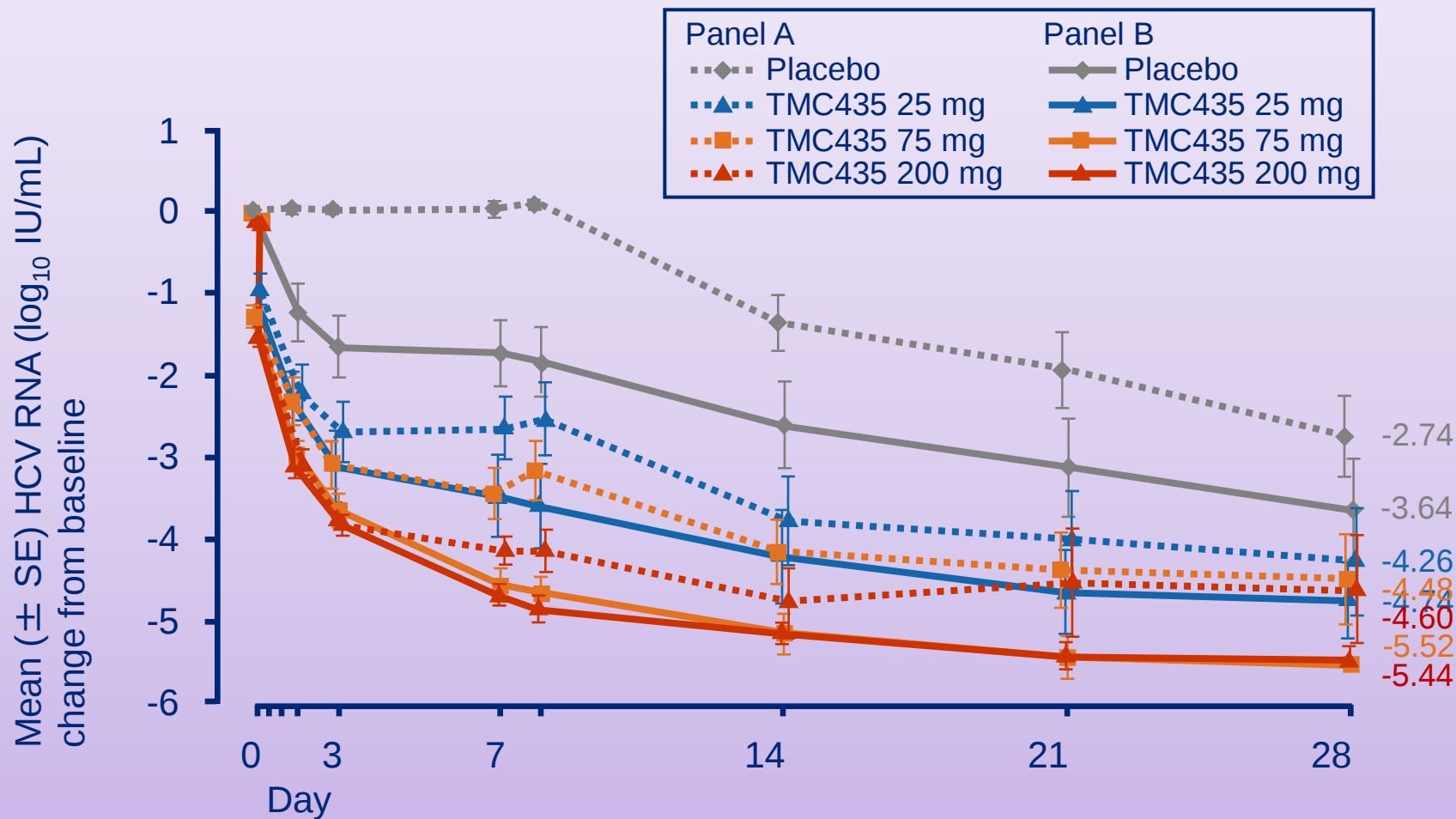
Prior Relapser

(*, $p < 0.001$; †, $p = 0.471$, ‡, $p = 0.029$ 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

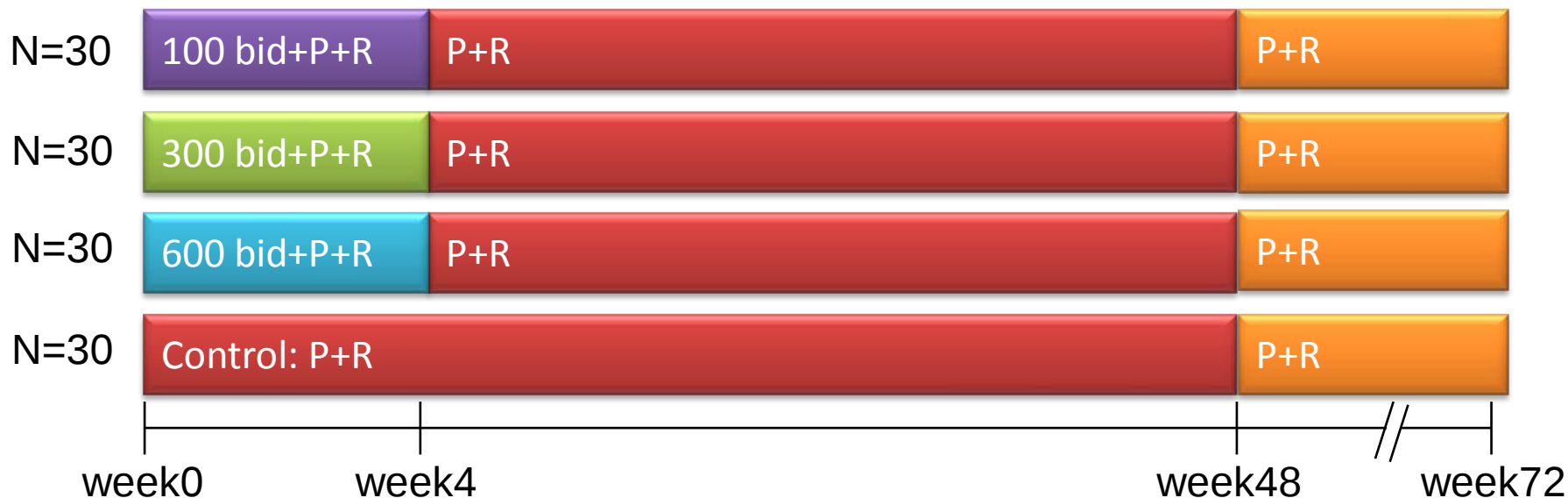
Treatment	TMC12 PR24	TMC24 PR24	TMC12 PR24	TMC24 PR24	SoC
Dose	75mg q.d.	75mg q.d.	150mg q.d.	150mg q.d.	
Patients	78	75	77	79	77
Week-24	67/73 (92%)	65/67 (92%)	68/74 (92%)	73/78 (94%)	4/18 (22%)
SVR4	59/65 (91%)	56/60 (93%)	57/61 (93%)	63/68 (93%)	NA
SVR12	32/33 (97%)	27/29 (93%)	32/36 (89%)	29/32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

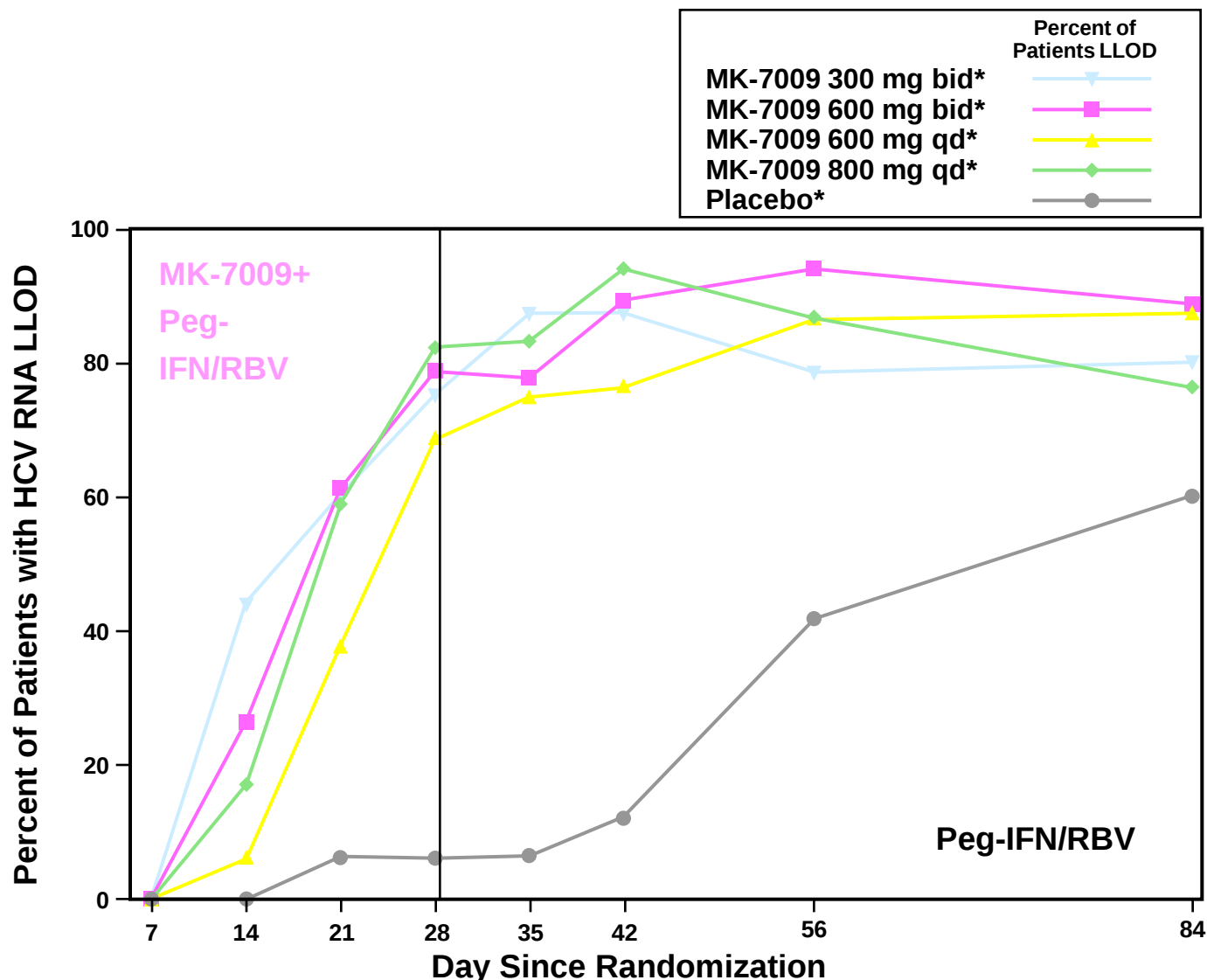


P: Peg-IFN

R: Ribavirin

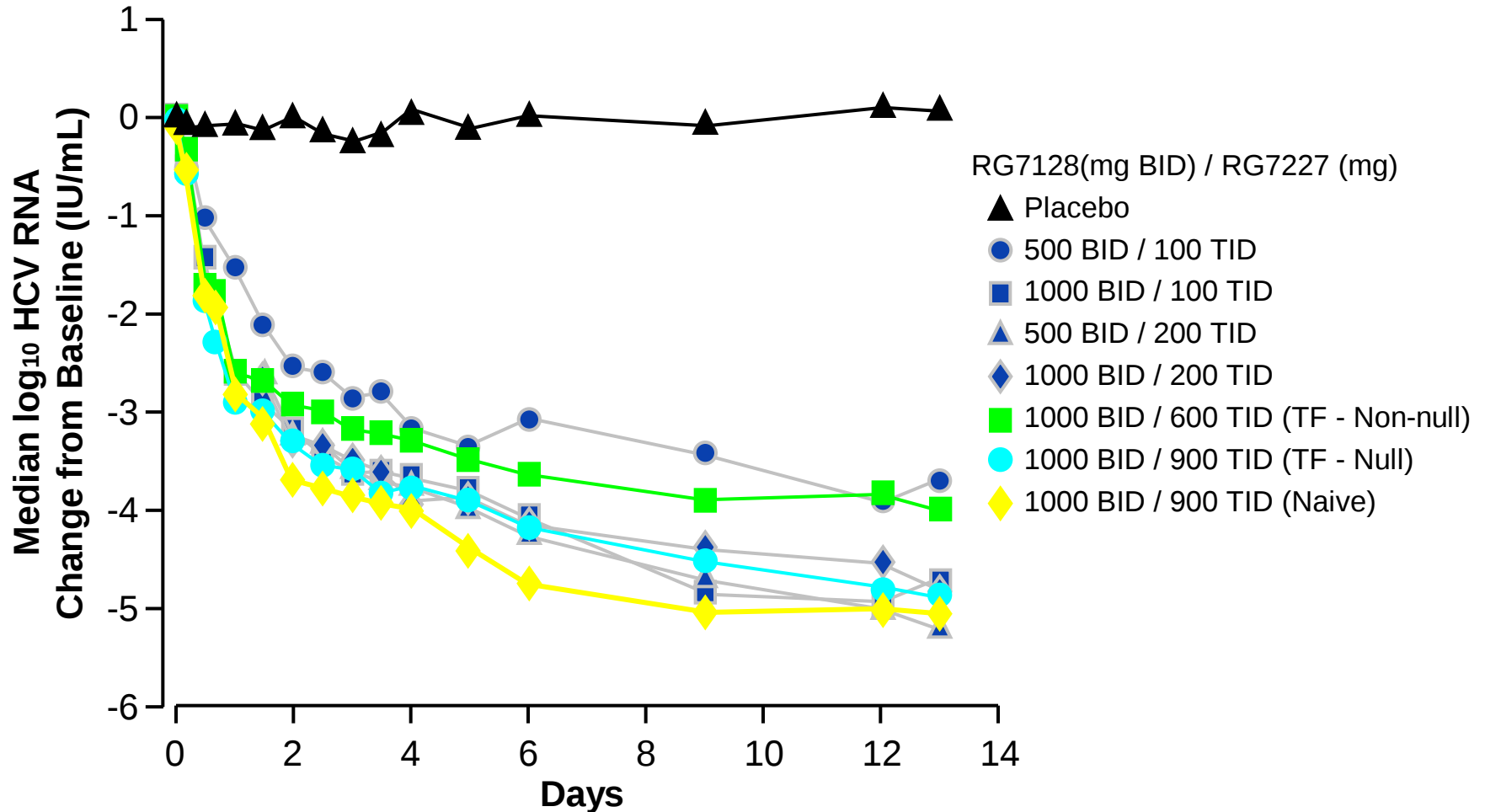
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880763?term=MK-7009&rank=5>

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



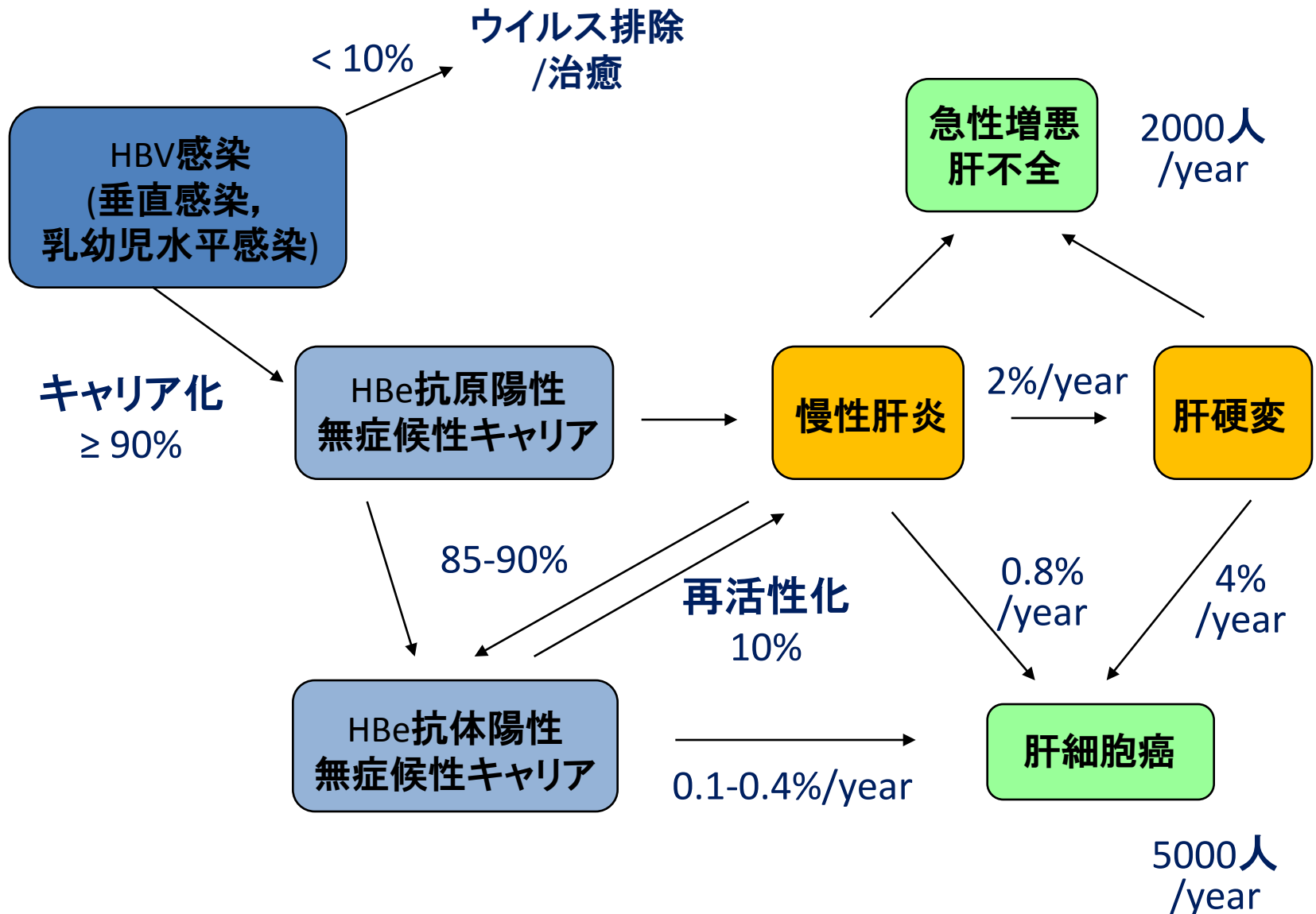
- HCV RNA kinetics show continued viral suppression even after MK-7009 dosing ended on day 28

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

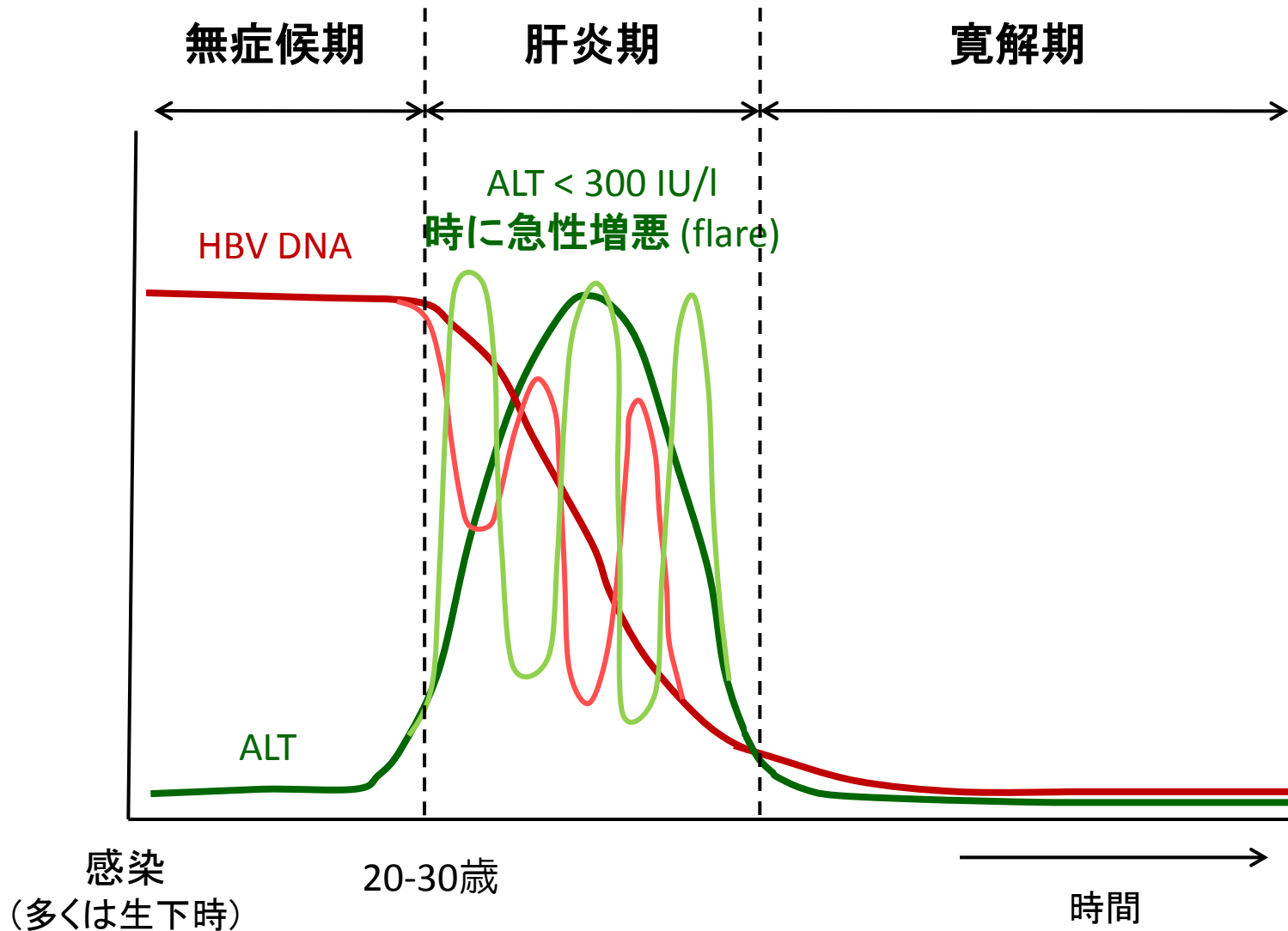


B 型 肝 炎

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

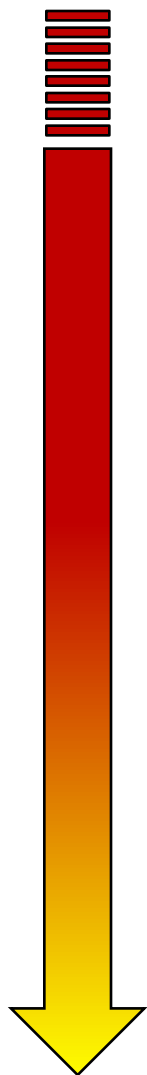
- 肝庇護薬

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



2000.9 ラミブジン

1988.3 インターフェロン
28日投与

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
(naïve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%

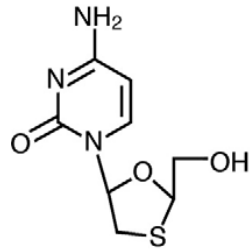
(文献)1. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1206-17.

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

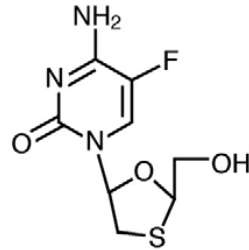
3. Janssen HL, et al. Lancet 2005; 365: 123-9.

抗HBV剤として用いられる核酸アナログの種類

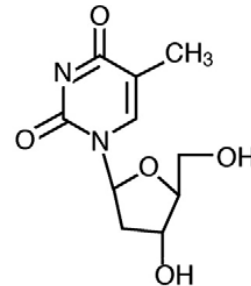
L-nucleoside



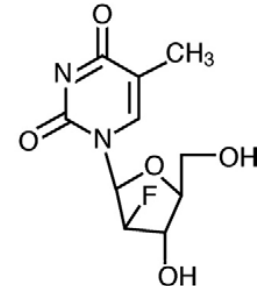
Lamivudine (LAM)



Emtricitabine (FTC)

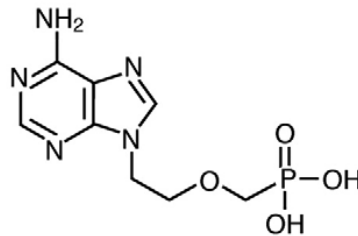


Telbivudine (LdT)

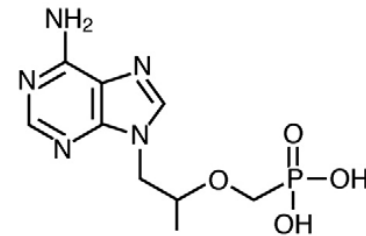


Clevudine (L-FMAU)

Acyclic phosphonate

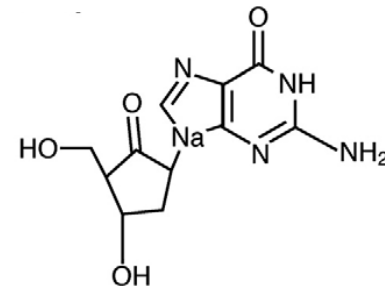


Adefovir (ADV)



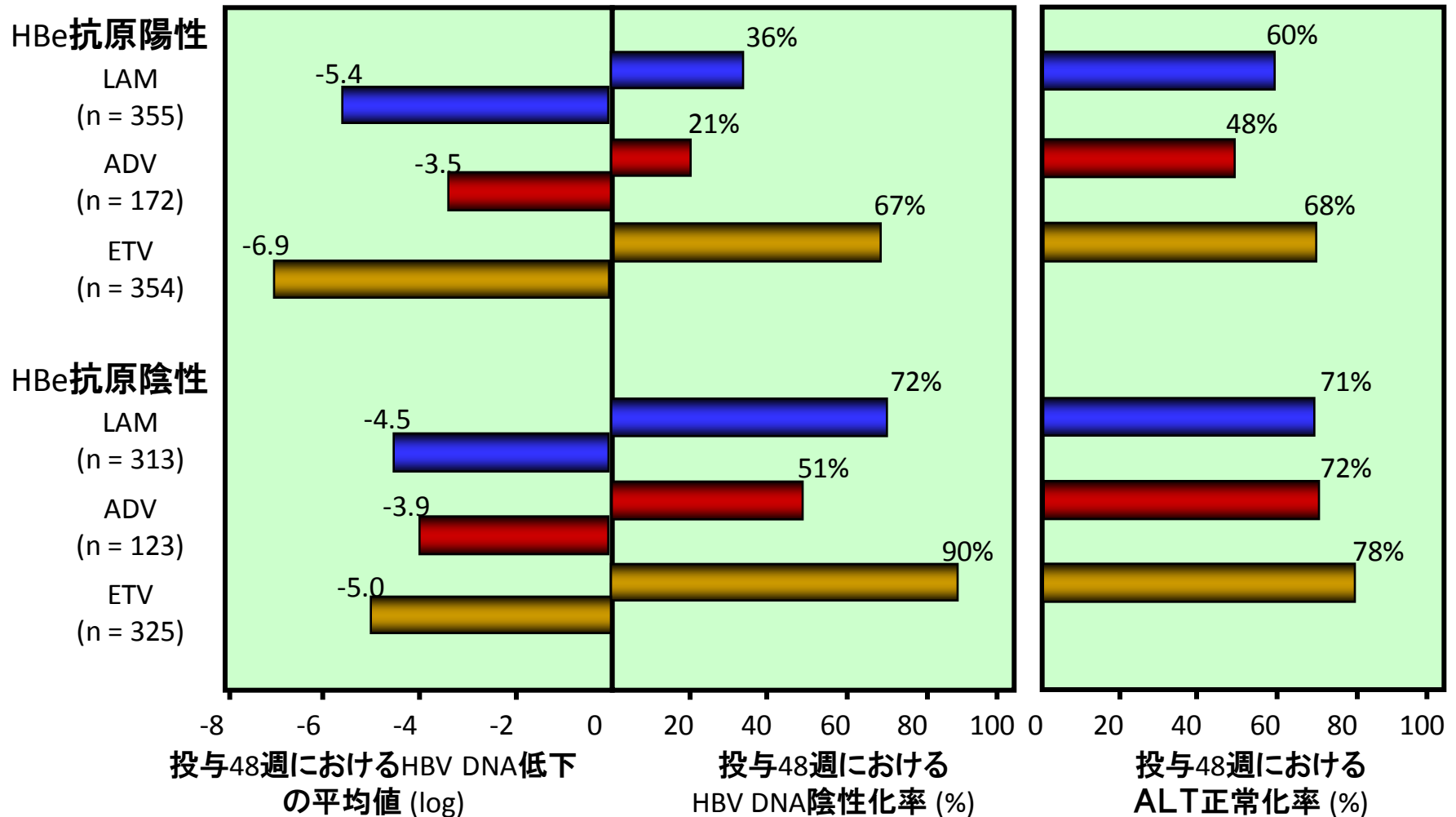
Tenofovir (TDF)

Cyclopentane



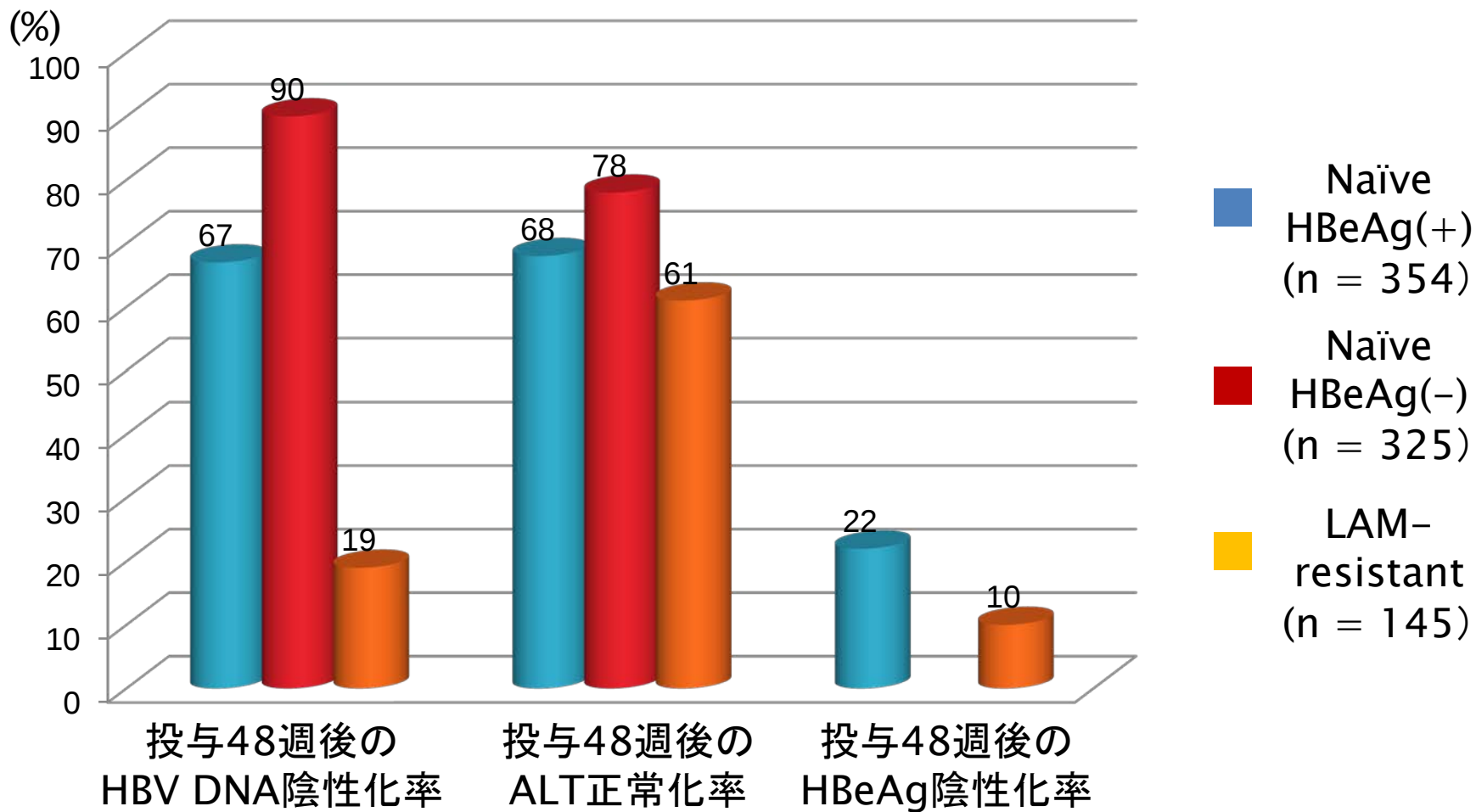
Entecavir (ETV)

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:

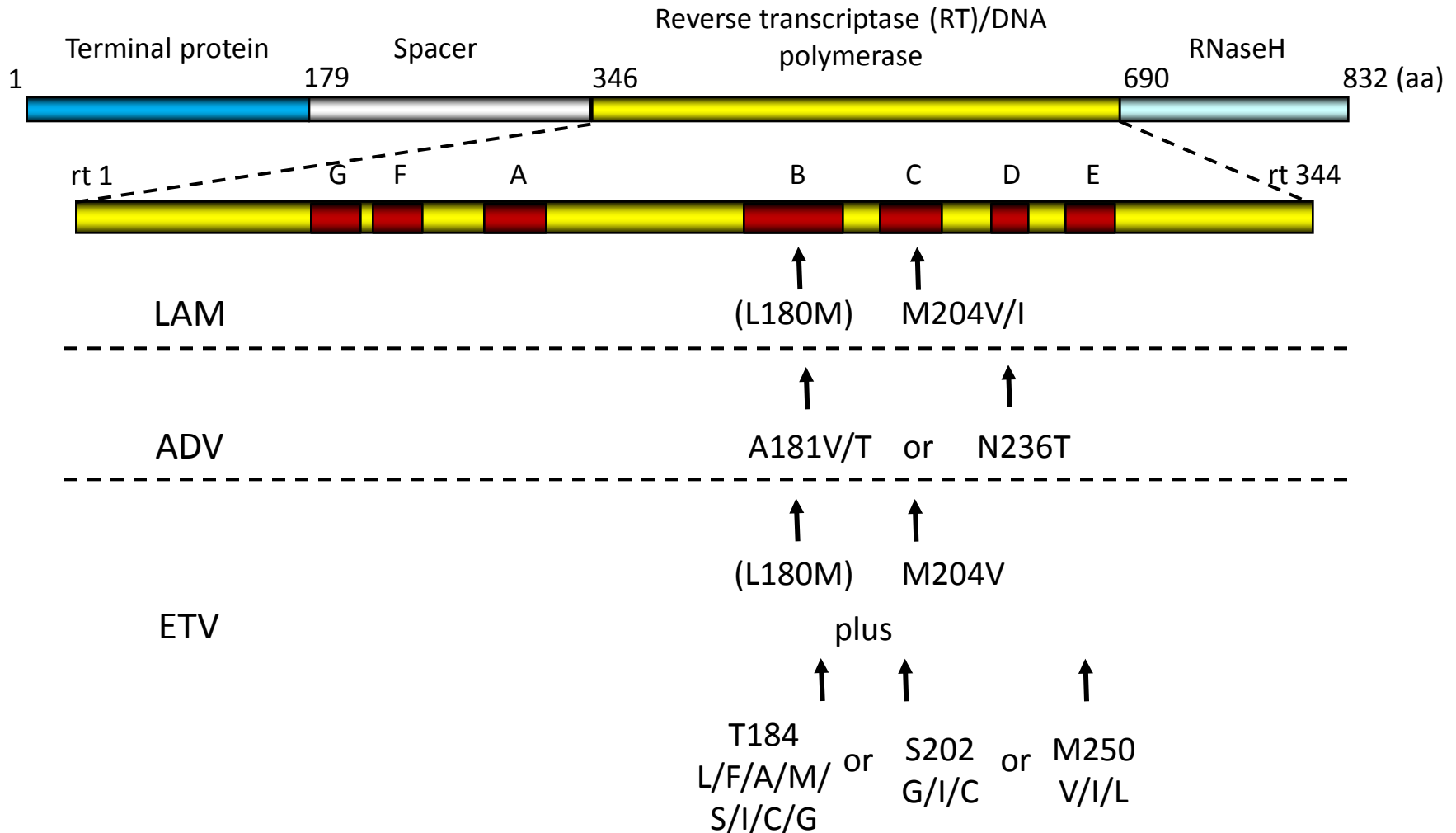
1) N Engl J Med 2006; 354: 1001.

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

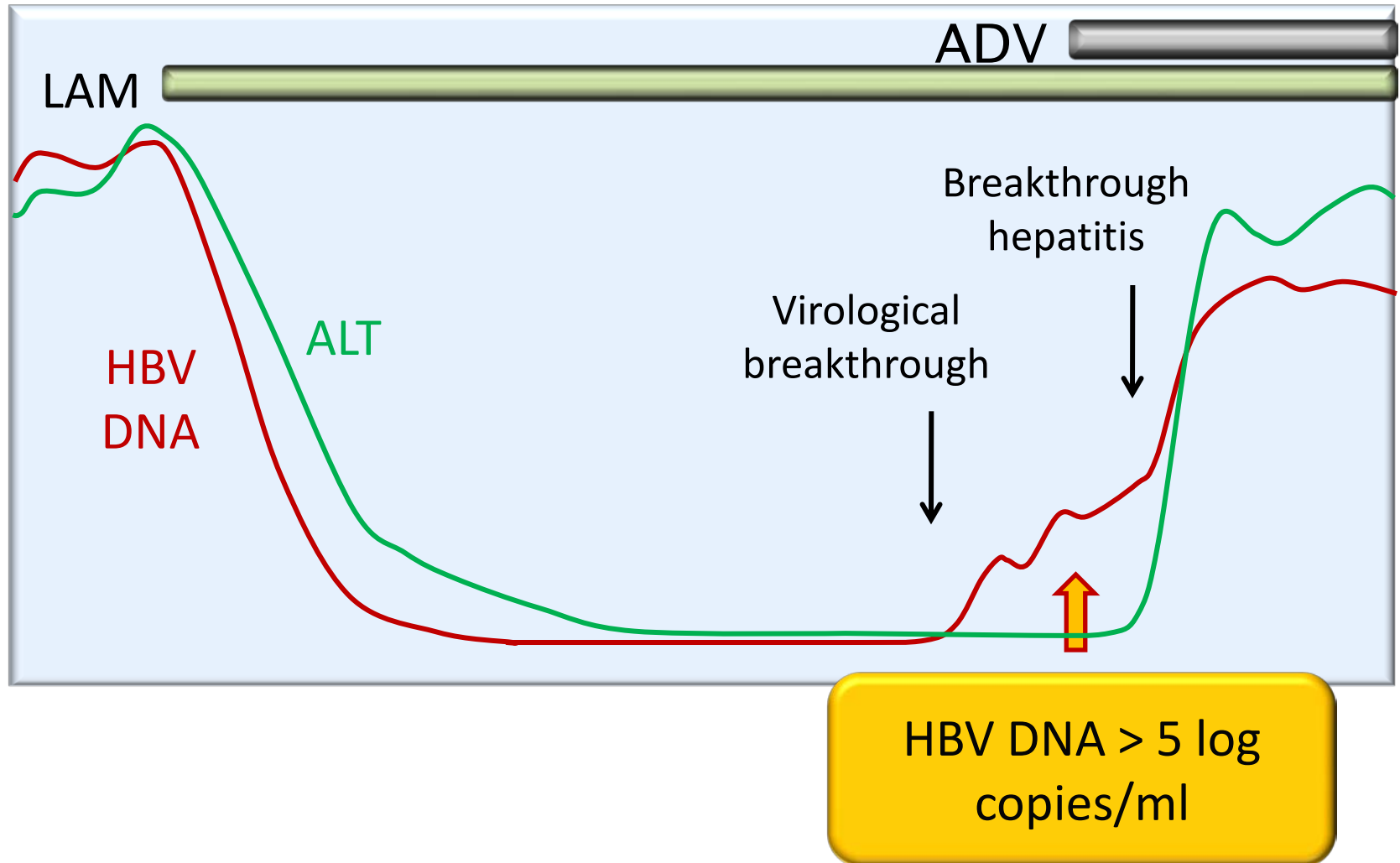
3) Gastroenterology 2006; 130: 2039.

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	3 yr	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

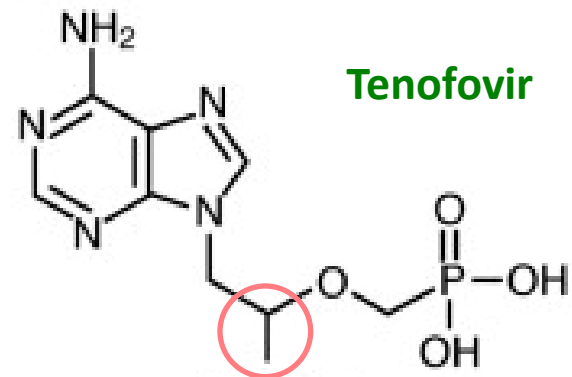
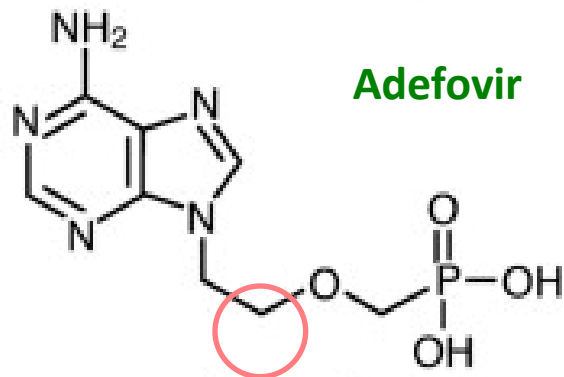
- LAM/ADV 2剤併用へ切り替え
- ETV/ADVへの切り替え
- Tenofovir (TDF)への切り替え

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

