

第10回肝炎治療戦略会議

議事次第

日時：平成24年11月27日(火) 15:00~17:00

場所：厚生労働省 共用第8会議室(6階)

1. 開会

2. 議事

(1) 米国肝臓学会2012の最新の報告(B型肝炎)

(2) 米国肝臓学会2012の最新の報告(C型肝炎)

(3) 発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与に関するとりまとめ

(4) その他

3. 閉会

配布資料一覧

(資料)

- 資料 1 米国肝臓学会 2012 の最新の報告 (B 型肝炎)
(八橋委員発表スライド) ……1~44
- 資料 2 米国肝臓学会 2012 の最新の報告 (C 型肝炎)
(泉委員発表スライド) ……45~78
- 資料 3 発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与
の有効性について (案) ……79~82

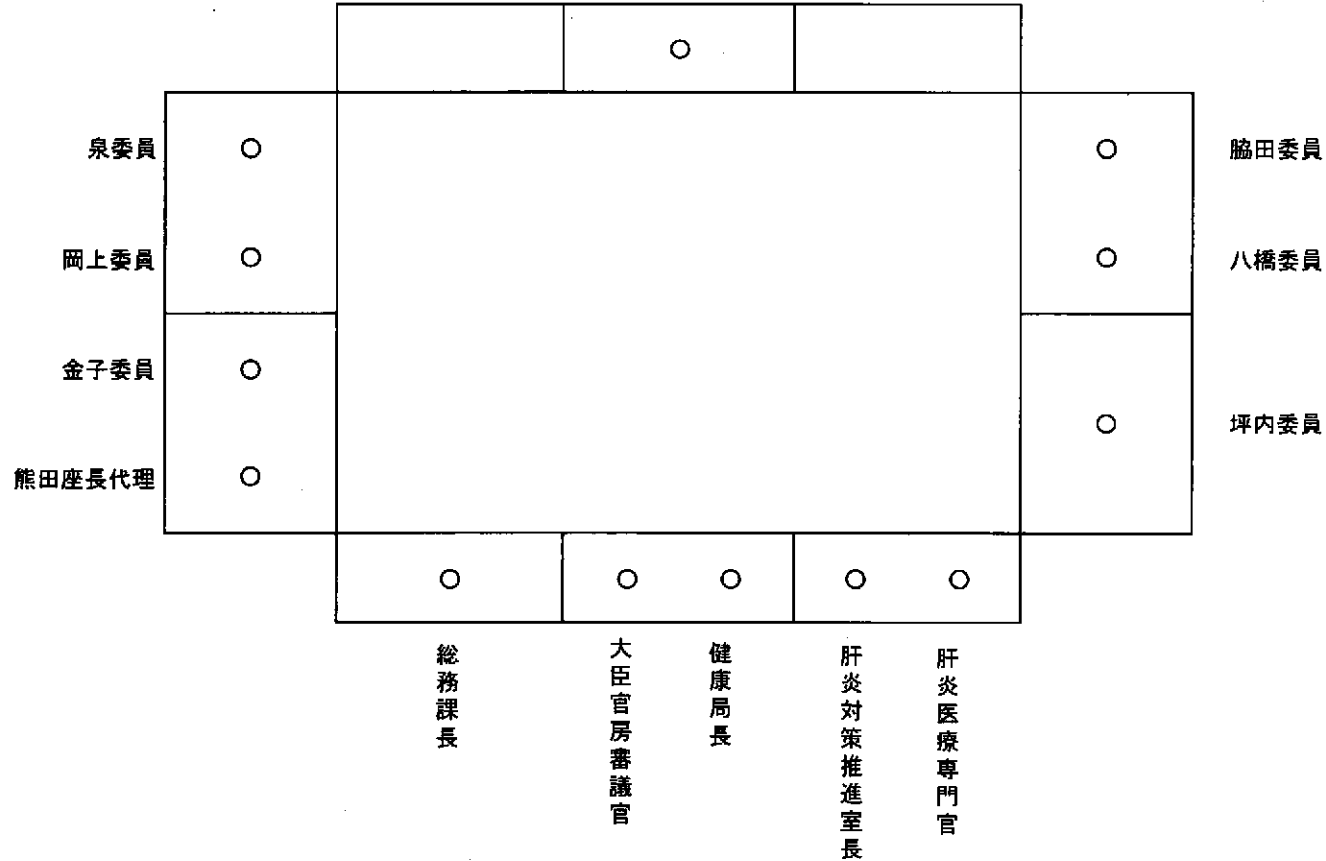
(参考資料)

- 参考資料 1 日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドライン ……83~146
- 参考資料 2 肝炎研究 10 カ年戦略 ……147~155
- 参考資料 3 肝炎治療戦略会議開催要領 ……157
- 参考資料 4 肝炎治療戦略会議名簿 ……159

平成24年11月27日(火)
15:00~17:00
厚生労働省 6F 共用第8会議室

速記

林座長



事務局席

傍聴席

出入口

米国肝臓学会2012の最新の報告 (B型肝炎)

国立病院機構長崎医療センター
八橋 弘



The Liver Meeting 2012

The 63rd Annual Meeting of
the American Association for
the Study of Liver Diseases

NOVEMBER 9-13
HYNES CONVENTION CENTER
BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

PROGRAM



AASLD 2012 HBVまとめ

◆ Sequential, Add on療法

- 216 : *Q Ning. et al.*
- 19 : *Sonneveld M. J. et al.*
- 430 : *Zhongwen Wu . et al.*
- 465 : *Ouzan D. et al. Abstract*
- 1857(T-cell) : *Sprinzi M. F. et al.*

◆ 核酸アナログ投与中の発癌

- 357(虎の門) : *Tetsuya Hosaka et al.*
- 416(大阪大学) : *Ryoko Yamada et al.*
- 438(川崎病院) : *Miwa Kawanaka et al.*

◆ New Compounds

- LB-14 : *Chan H. L.-Y. et al.*
- 424 : *Mamun A Mahtab.et al*

エンテカビル-PegIFN α 2a Sequential療法

216 : Q Ning. et al.

Presidential Plenary:Viral Hepatitis

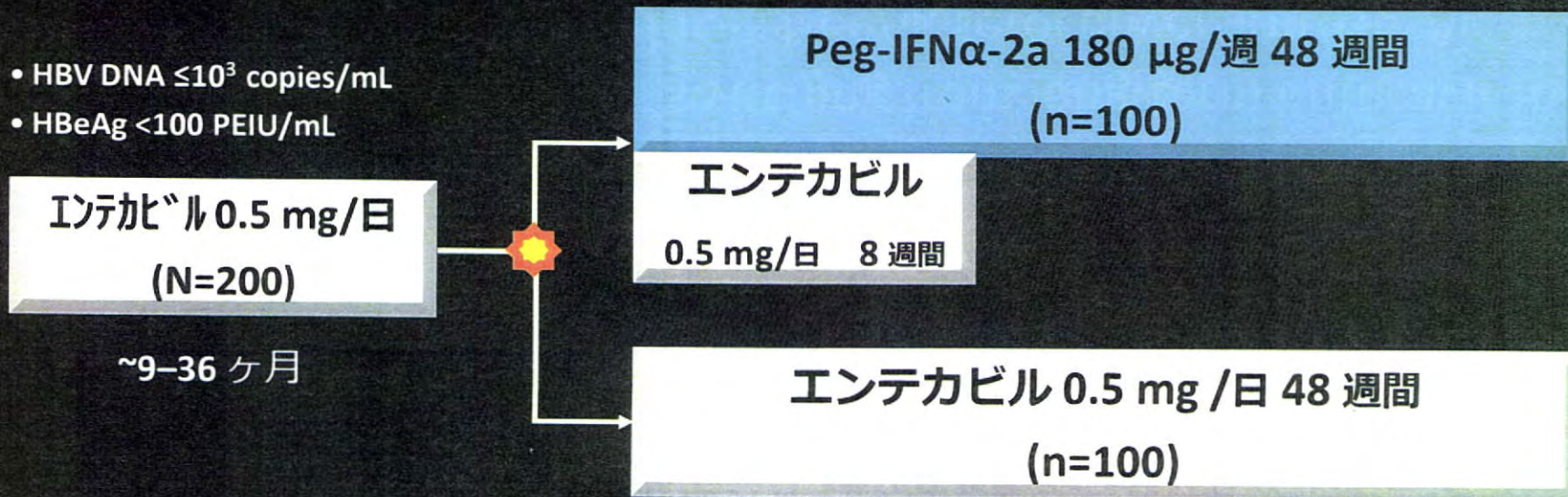
New treatment strategy: switching from long-term entecavir to peginterferon alfa-2a induces HBeAg seroconversion/HBsAg clearance in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B

(The OSST study)

The OSST study デザイン (エンテカビル-PegIFN α 2a Sequential療法)

- 多施設無作為化オープン試験
- 主要評価項目: eセロコンバージョン (48週治療終了時)
- 副次的評価項目: S抗原消失(48週治療終了時)

- HBV DNA $\leq 10^3$ copies/mL
- HBeAg <100 PEIU/mL



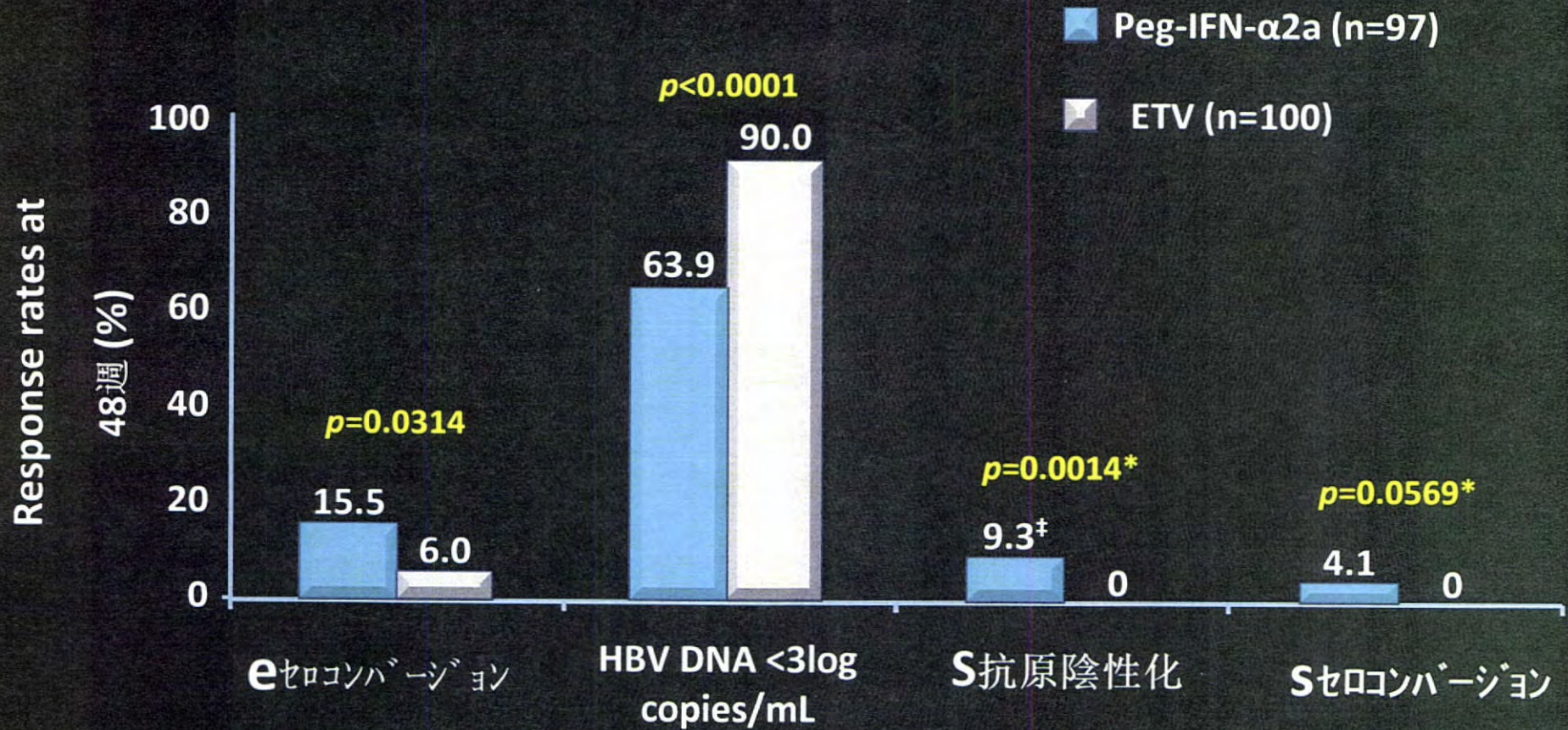
ETV = エンテカビル; Peg-IFN α -2a = ペグインターフェロンアルファ2a
PEIU = validated with in-house reference standards obtained from Paul Ehrlich Institute.

AASLD 2012 o-216 : Q Ning. et al.

患者背景

		PegIFN α 2a α 2a (n=97)	ETV (n=100)
性別(男性)	n(%)	78(80.4)	87(87.0)
年齢(歳)	平均値(SD)	33.2(8.2)	33.2(8.9)
人種(アジア人)	n(%)	97(100)	100(100)
BMI(kg/m ²)	平均値(SD)	22.9(2.7)	22.9(2.9)
EVT事前投与期間(月)	平均値(SD)	19.7(8.2)	20.4(8.4)
HBsAg量(log ₁₀ copies/mL)	平均値(SD)	3.3(0.5)	3.3(0.5)
HBV DNA量(log ₁₀ copies/mL) PCR	平均値(SD)	3.0(0.1)	3.0(0.0)
ALT(U/L)	平均値(SD)	27.5(21.3)	24.2(13.6)
HBeAg(PEIU/mL)	平均値(SD)	15.6(48.0)	7.5(19.9)
HBe抗原陰性化	n(%)	54(55.7)	52(52.0)

48週時の治療効果 (ITT解析集団)

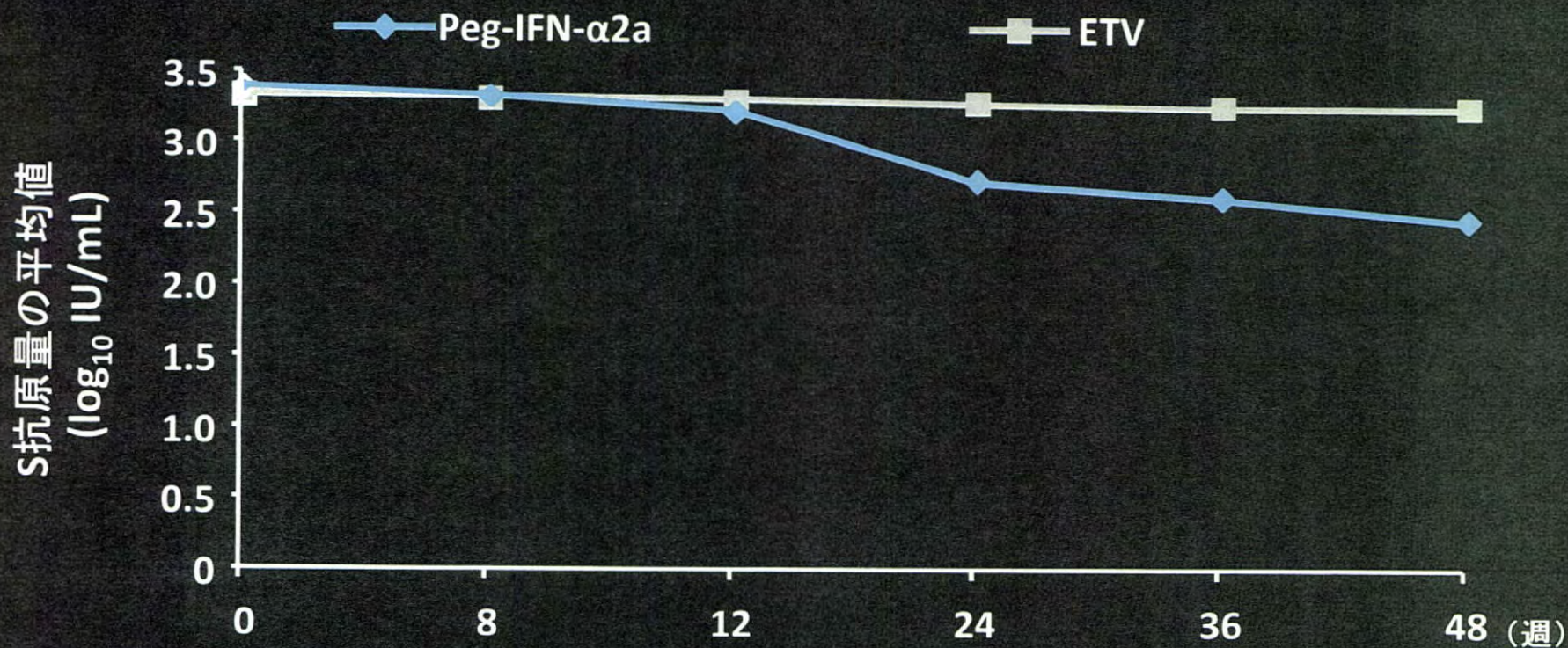


*Fisher Exact test, other p-values are using Chi-Squared Test

[‡]Updated data from time of abstract submission

ITT = intention-to-treat

S抗原量(中央値)の推移

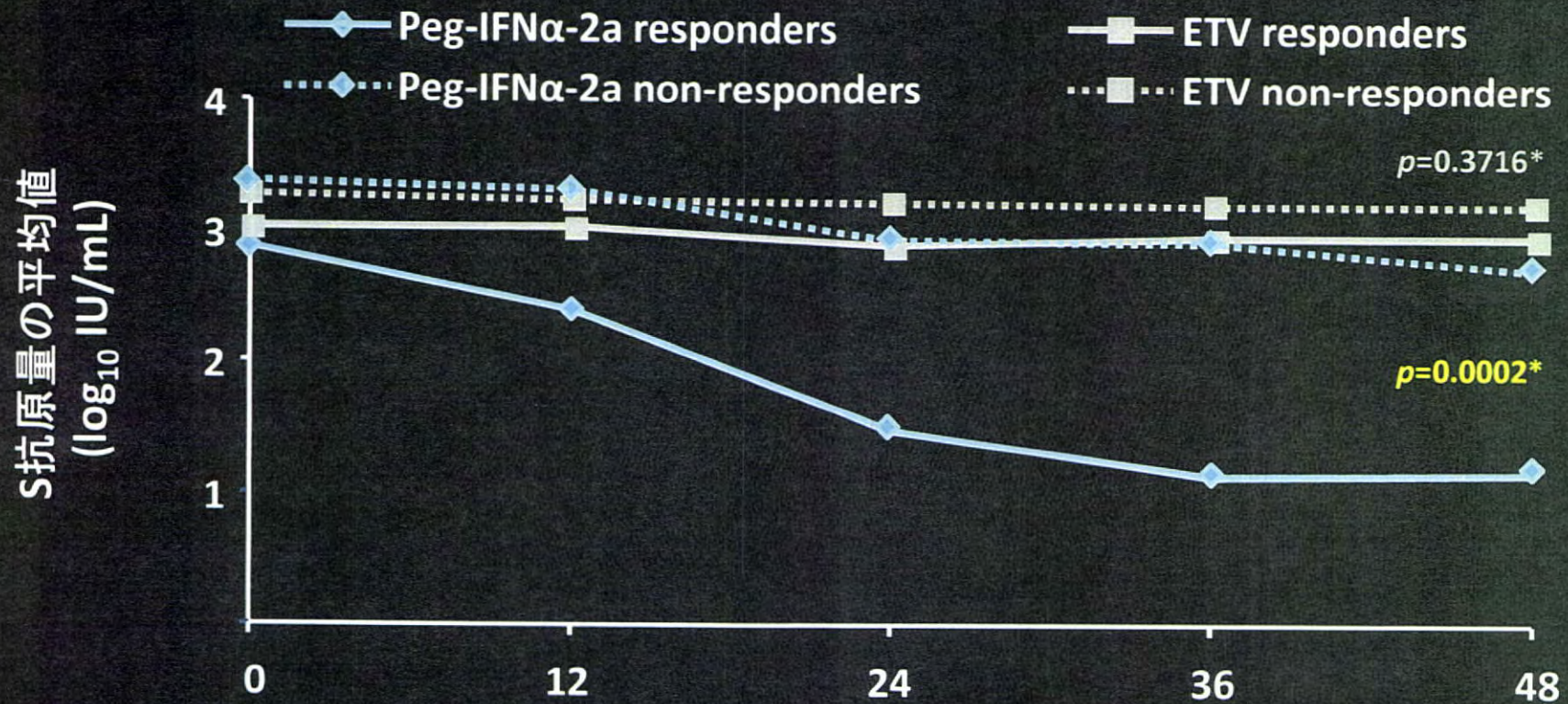


No. of patients

Peg-IFNα2a 93 93 94 91 88 85

ETV 95 97 97 97 94 92

eセロコンバージョン反応別S抗原量推移



患者数(eセロコンバージョン達成/未達成)

Peg-IFNα-2a 13/80

15/79

15/76

15/72

13/70

ETV 6/89

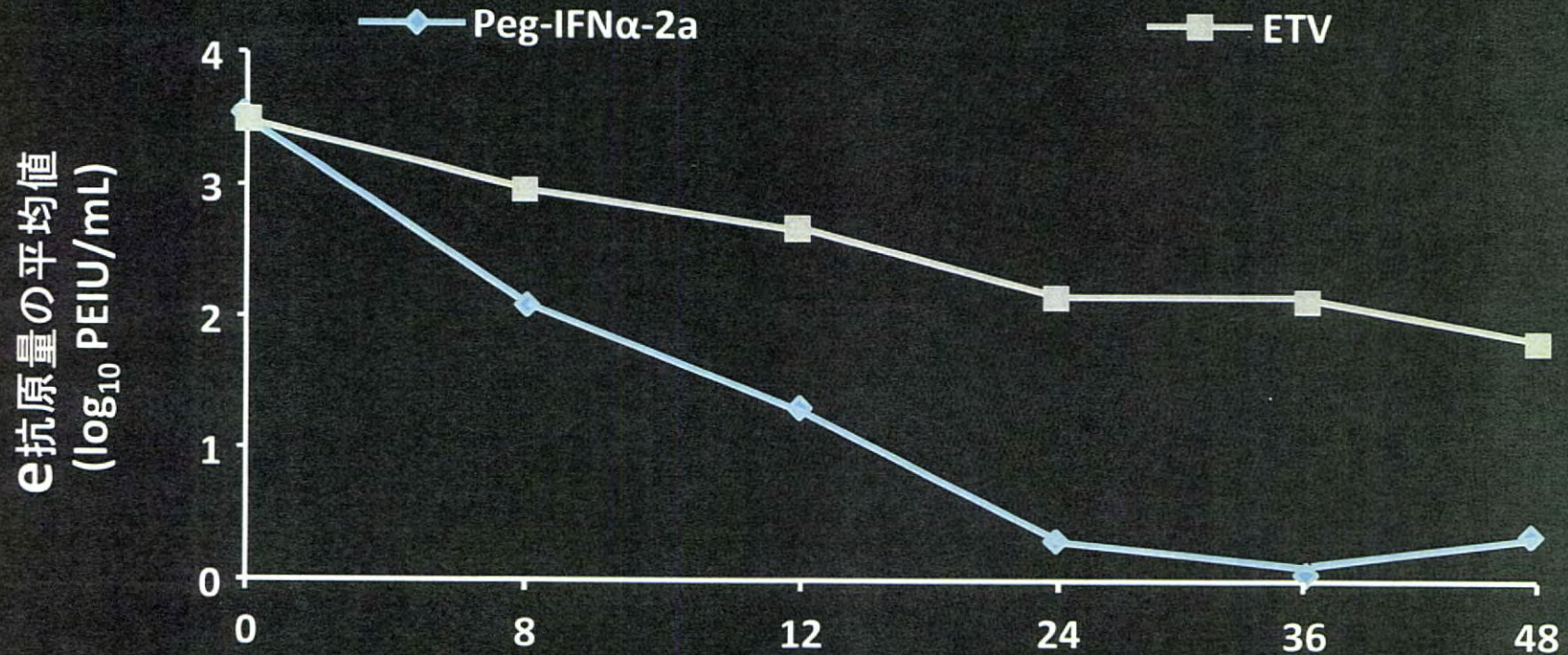
6/91

6/91

6/88

6/86

e抗原量(平均値)の推移



患者数

Peg-IFNα-2a	93	93	94	91	88	85
ETV	95	97	97	97	94	92

*p-value at week 48

*p-value for responders versus non-responders at week 48

AASLD 2012 o-216 : Q Ning. et al.

重篤な有害事象用量変更・中止

	PegIFN α 2a (n=97)	ETV (n=100)
中止,n(%)		
安全性による中止	8(8.3)	0
その他の理由による中止	7(7.2)	7(7.0)
用量変更,n(%)		
合計	14(14.4)	0
有害事象	3(3.1)	0
臨床検査値異常	13(13.4)	0
1つ以上の有害事象発生,n(%)	67(69.1)	5(5.0)
1つ以上の重篤有害事象発生,n(%)	6(6.2)	0
死亡	0	0
ALT flare	10(10.3)	0
ALTの最大値		
<1 × ULN	15(15.5)	73(73.0)
1-5 × ULN	72(74.2)	27(27.0)
5-10 × ULN	10(10.3)	0
>10- × ULN	0	0

エンテカビル-PegIFN α 2a Sequential療法

216 : Q Ning. et al.

Presidential Plenary:Viral Hepatitis

New treatment strategy: switching from long-term entecavir to peginterferon alfa-2a induces HBeAg seroconversion/HBsAg clearance in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B

(The OSST study)

Conclusion:

Patients with maintained virological response on ETV who switch to a fine course of PegIFN α -2a achieve significantly higher rates of HBeAg seroconversion /HBs Ag clearance than continuing on ETV. HBeAg loss + HBsAg<3000 IU/mL at baseline resulted in high rate Of HBsAg clearance(19%)

Hepatology 300A 2012

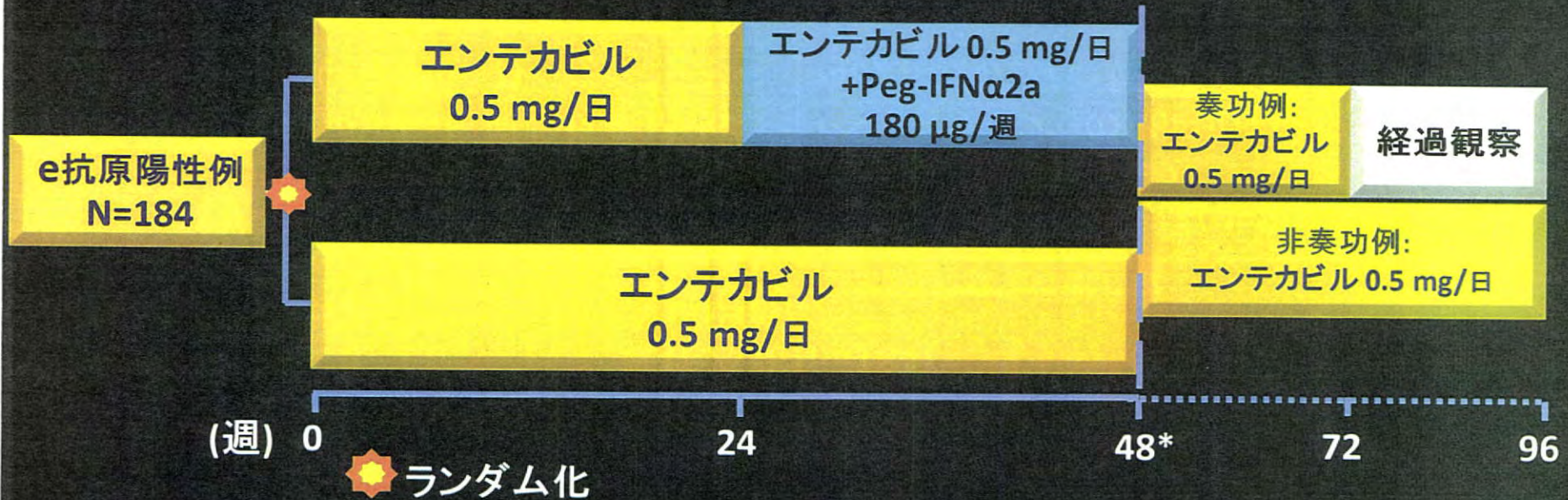
エンテカビル-PegIFN α 2a Add on療法

19: *Sonneveld M. J. et al.*

Parallel 2 : HBV treatment and Clinical Trials

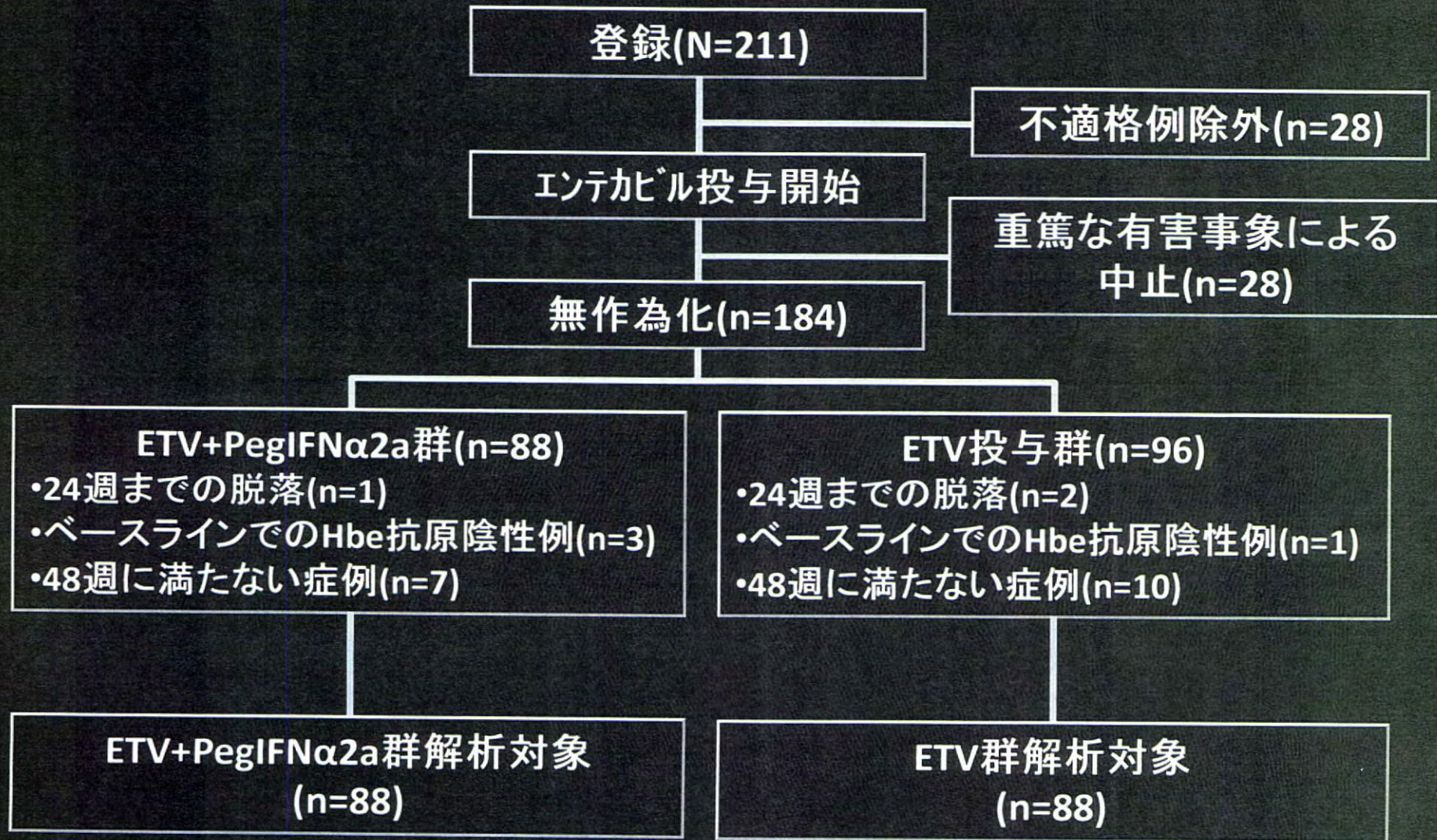
- Adding peginterferon alfa-2a to entecavir increases HBsAg decline and HBeAg clearance - first results from a global randomized trial (**ARES study**)

ARES study デザイン (エンテカビル-PegIFN α 2a Add on療法)



- 医師主導多施設無作為化比較試験 (15 施設: ヨーロッパと中国)
- *48週時奏功例は72週以降エンテカビルを中断
(奏功例: e抗原消失かつ HBV DNA <200 IU/mL)

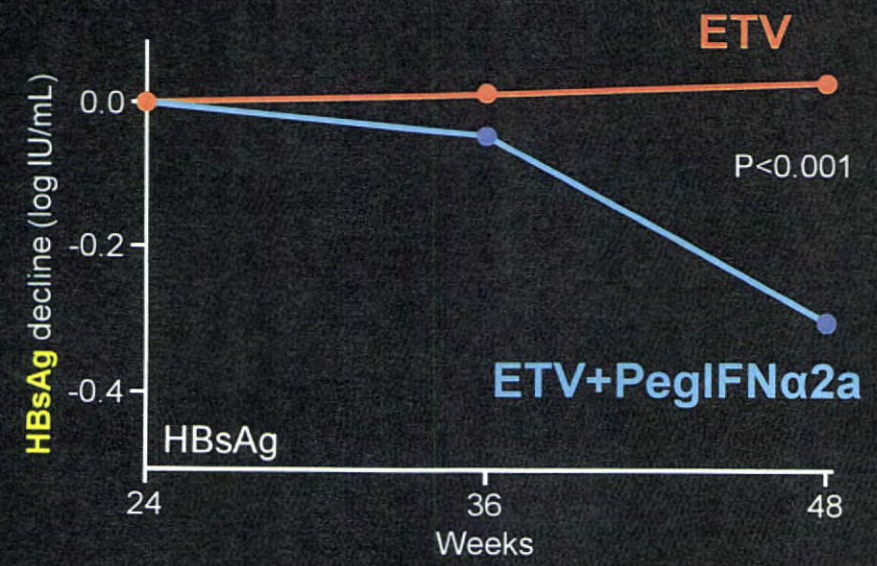
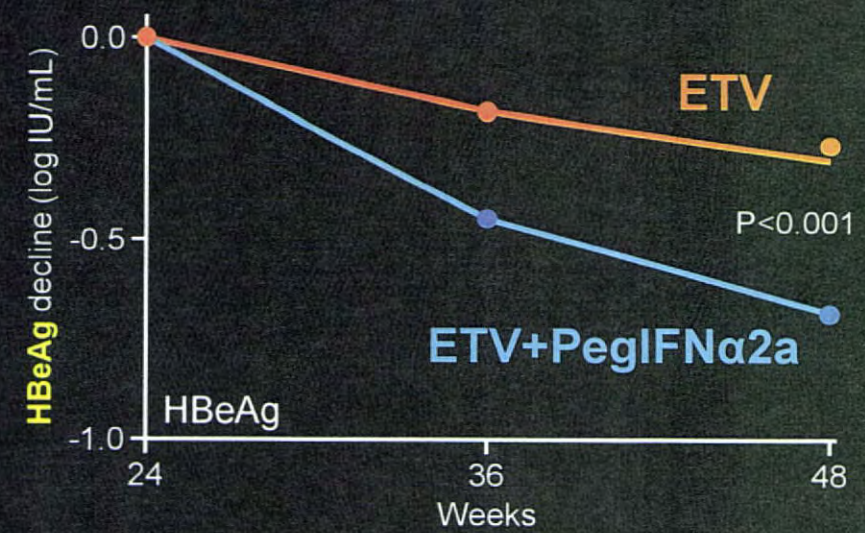
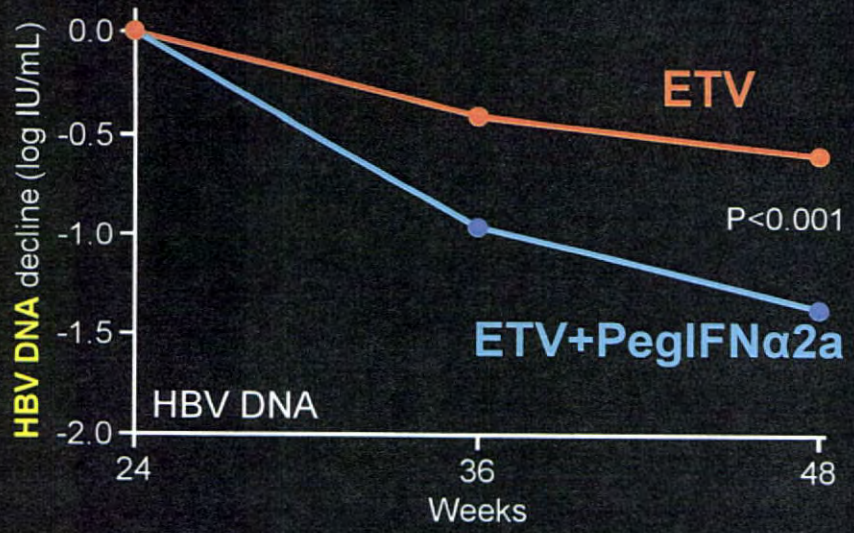
方法



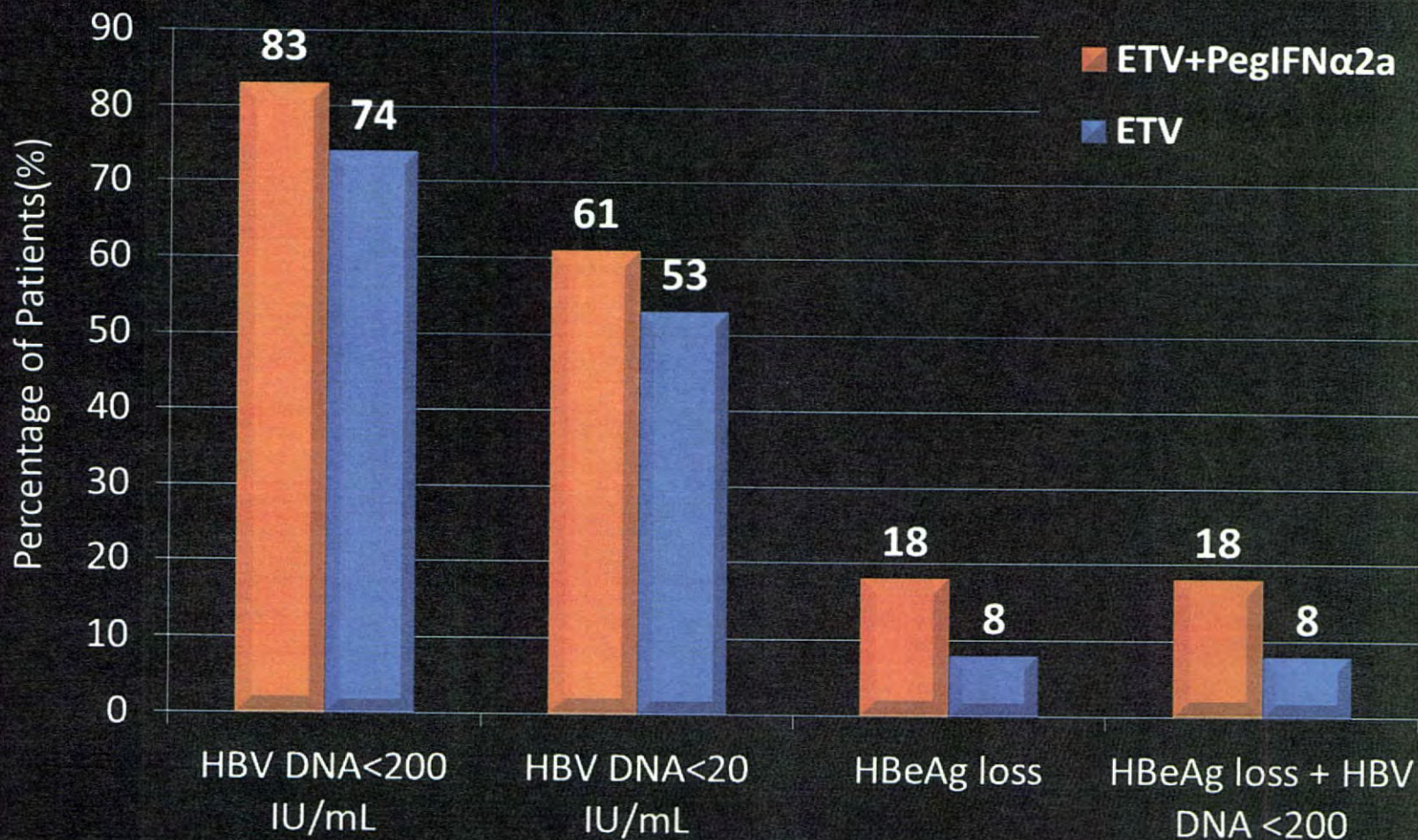
患者背景

		ETV+PegIFN α 2a群 (n=77)	ETV群 (n=83)
人口統計	男性,n(%)	58(76)	55(66)
	平均年齢(SD),歳	32.9(10)	31.9(9.3)
人種	アジア人,n(%)	47(61)	50(60)
	白人,n(%)	28(36)	32(39)
	その他,n(%)	2(3)	1(1)
臨床 検査値	平均ALT \times ULN(SD)	3.2(3.4)	2.7(2.0)
	平均HBVDNA量(SD)	7.7(1.4)	7.6(1.3)
	平均HBe抗原量(SD)	2.4(1.0)	2.2(1.0)
	平均HBs抗原量(SD)	4.3(0.7)	4.0(0.9)
HBV genotype	A,n(%)	4(5)	9(11)
	B,n(%)	17(22)	11(13)
	C,n(%)	30(39)	39(47)
	D,n(%)	26(34)	24(29)

無作為化後の HBV DNA量, HBe抗原量, HBs抗原量の推移



ウイルス学的効果(48週)



奏功に関連する因子

		OR(95% CI)	P
HBV genotype	(A/B vs C/D)	1.98(0.75-5.18)	0.166
性別	(男性 vs 女性)	0.96(0.35-2.64)	0.931
人種	(アジア人 vs その他)	1.35(0.51-3.55)	0.544
0週時ALT	(× ULN)	1.04(0.90-1.21)	0.567
0週時HBV DNA	(log IU/ml)	0.69(0.51-0.93)	0.016
0週時HBe抗原量	(log IU/ml)	0.57(0.37-0.86)	0.008
0週時HBs抗原量	(log IU/ml)	0.46(0.28-0.76)	0.003
治療	(PegIFNα2a add-on vs ETV)	2.41(0.92-6.34)	0.068

PEG-IFN alfa-2a add-on therapy and lower HBsAg are independently associated with response

Variable	OR (95% CI)	p
HBV DNA week 0	1.10 (0.66-1.84)	0.708
qHBeAg week 0	0.59 (0.32-1.08)	0.084
qHBsAg week 0	0.42 (0.22-0.80)	0.009
PEG-IFN add-on	3.78 (1.27-11.2)	0.012

