

令和7年度第2回都道府県肝疾患診療連携拠点病院間連絡協議会
東京コンファレンスセンター・品川 大ホールA
日時：2026年2月6日 13時00分～16時10分

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」 ～慢性肝疾患の自然史を変える、標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から～



武蔵野赤十字病院 黒崎雅之

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」

慢性肝疾患の自然史を変える標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から

1. 世界的な肝細胞がんの疾病負荷を減らす

- ✓ Lancet Commissionの提言

2. 複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

- ✓ 治療薬選択、バイオマーカー、薬物療法と局所療法・切除

3. C型肝炎治療のFine tuning

- ✓ Special populationであるDAA治療不成功例

4. B型肝炎治療の新たな潮流

- ✓ Functional cureへの戦略、Post Functional cureの課題

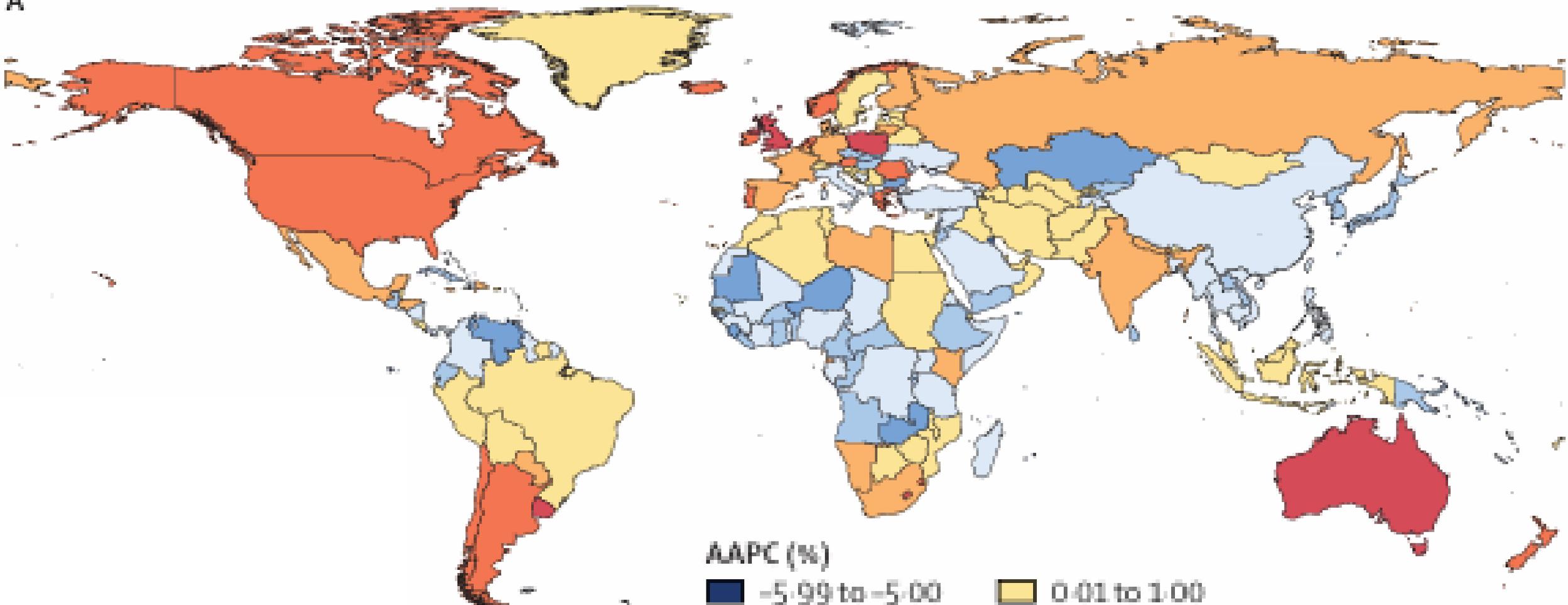
The *Lancet* Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment

Stephen Lam Chan*, Hui-Chuan Sun*, Yang Xu*, Hongmei Zeng*, Hashem B El-Serag, Jeong Min Lee, Myron E Schwartz, Richard S Finn, Jinsil Seong, Xin Wei Wang, Valérie Paradis, Ghassan K Abou-Alfa, Lorenza Rimassa, Jia-Horng Kao, Bo-Heng Zhang, Josep M Llovet, Jordi Bruix, Terry Cheuk-Fung Yip, Vincent Wai-Sun Wong, Grace Lai-Hung Wong, Landon L Chan, Man-Qi Liu, Qiang Gao, Feng Shen, Robin Kate Kelley, Ann-Lii Cheng, Masayuki Kurosaki, Hidenori Toyoda, Wei-Xia Chen, Takamichi Murakami, Ping Liang, Jessica Zucman-Rossi, Yasunori Minami, Shiro Miyayama, Kui Wang, Kwan Man, Kiyoshi Hasegawa, Qiu Li, Kaoru Tsuchiya, Li Xu, Valerie Chew, Pierce Chow, Yujin Hoshida, Amaia Lujambio, Irene Oi-Lin Ng, Michiie Sakamoto, Young Nyun Park, Thomas Yau, Masatoshi Kudo, Jia Fan, Jian Zhou

世界五大医学雑誌 ランセット

世界的な肝がんの疾病負担に対する予防から治療までの戦略を提言

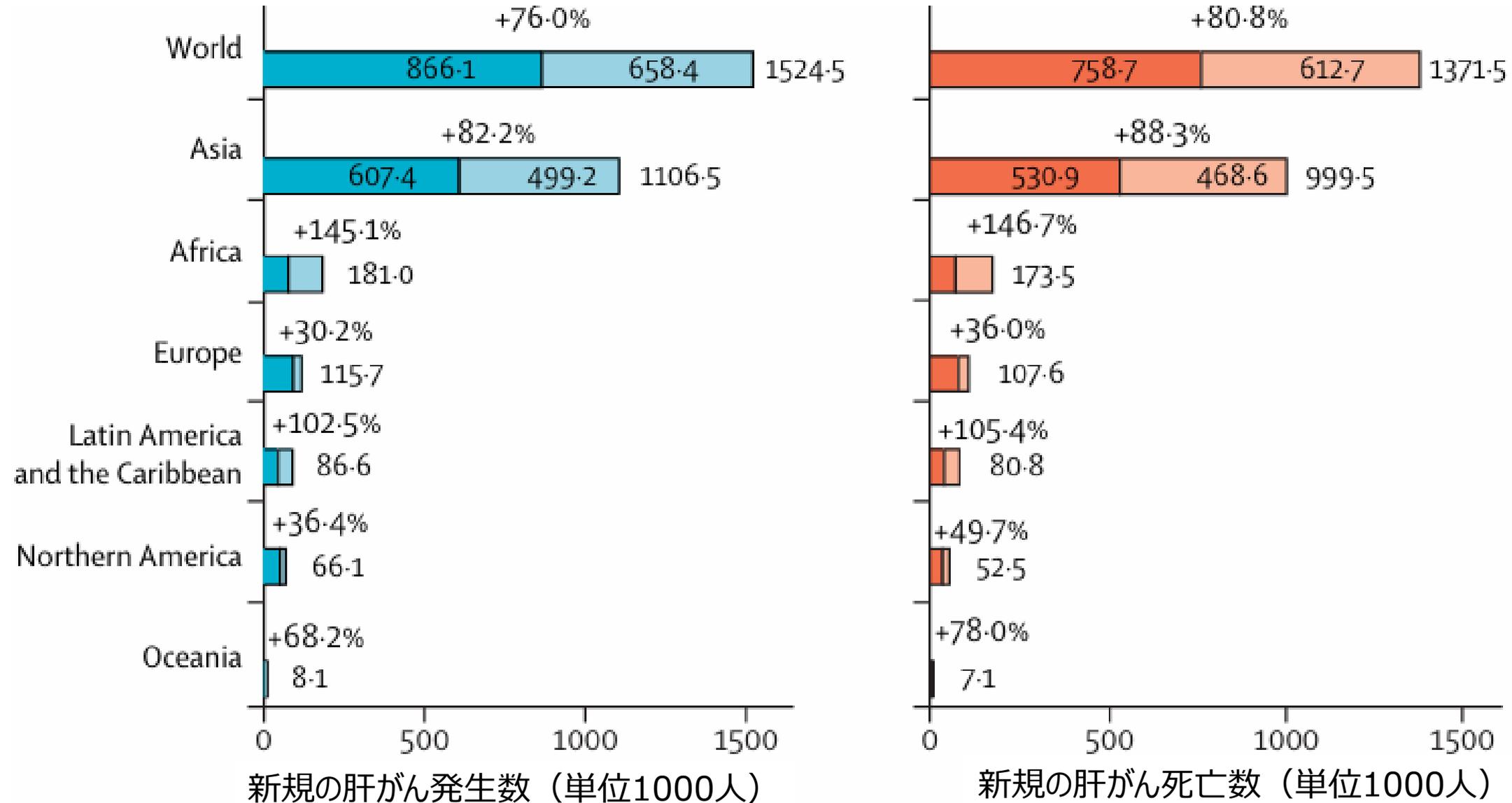
A

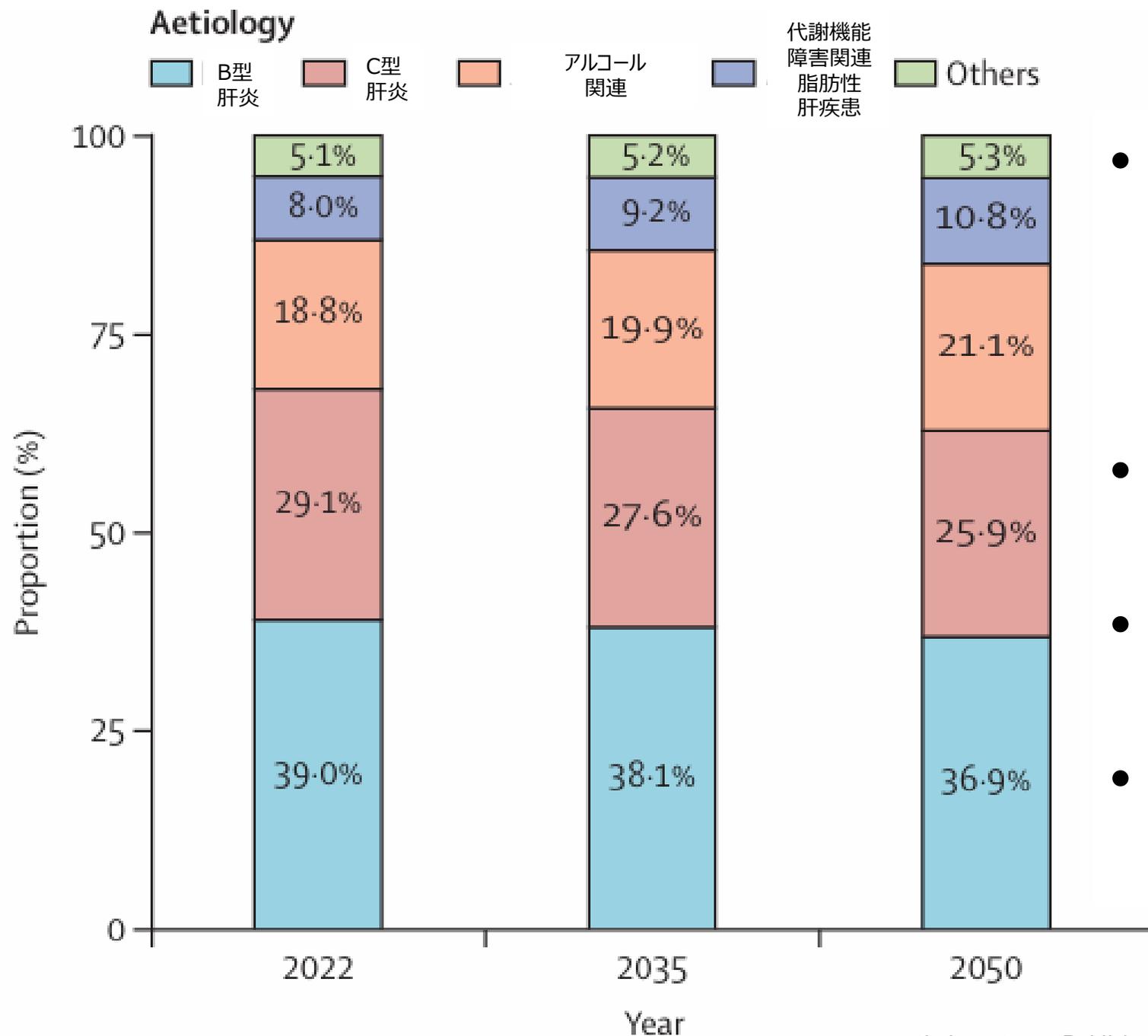


肝がんの年齢調整罹患率
1990年から2021年までの
平均年間変化率をみると
世界中の多くの国・地域で増加

世界の動向：2050年における肝がんの新規症例数および死亡数の予測

このままだと、新規の肝がん発生や、肝がんによる死亡が増加する





- 世界の動向は日本と類似しているが、まだまだウイルス性の占める割合が多い
- HBV/HCVは微減
- アルコール性は増加
- 代謝機能障害関連肝疾患からの肝がんは増加

The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment

Stephen Lam Chan*, Hui-Chuan Sun*, Yang Xu*, Hongmei Zeng*, Hashem B El-Serag, Jeong Min Lee, Myron E Schwartz, Richard S Finn, Jinsil Seong, Xin Wei Wang, Valérie Paradis, Ghassan K Abou-Alfa, Lorenza Rimassa, Jia-Hong Kao, Bo-Heng Zhang, Josep M Llovet, Jordi Bruix, Terry Cheuk-Fung Yip, Vincent Wai-Sun Wong, Grace Lai-Hung Wong, Landon L Chan, Man-Qi Liu, Qiang Gao, Feng Shen, Robin Kate Kelley, Ann-Lii Cheng, Masayuki Kurosaki, Hidenori Toyoda, Wei-Xia Chen, Takamichi Murakami, Ping Liang, Jessica Zucman-Rossi, Yasunori Minami, Shiro Miyayama, Kui Wang, Kwan Man, Kiyoshi Hasegawa, Qiu Li, Kaoru Tsuchiya, Li Xu, Valerie Chew, Pierce Chow, Yujin Hoshida, Amaia Lujambio, Irene Oi-Lin Ng, Michie Sakamoto, Young Nyun Park, Thomas Yau, Masatoshi Kudo, Jia Fan, Jian Zhou

1. ウイルス性肝炎の予防、検診、治療の強化
2. 飲酒量の抑制
3. 環境リスク要因の制御
4. MASLDおよびMASHの増加への対応
5. 肝臓を大切にすることを高める
6. 肝細胞癌の早期発見率の向上
7. 肝細胞癌の非侵襲的診断の標準化
8. 東洋と西洋で異なる治療方針への取り組み
9. 肝細胞癌患者の長期予後の改善
10. 治療へのアクセス向上

	Challenges	Goals	Strategies
Strengthening viral hepatitis prevention, screening, and treatment	Universal HBV vaccination programmes have been disrupted in many countries due to lack of funding and the COVID-19 pandemic; universal screening for viral hepatitis remains uncommon in many regions; treatment gap for HBV and HCV exists in the community, especially for resource-limited countries	To achieve global hepatitis elimination goals by WHO; to prioritise funding for HBV vaccination programmes at the national level; to integrate HBV vaccination into national immunisation schedules; to ensure high screening rates of HBV and HCV according to the latest guidelines; to streamline the referral process to facilitate assessment for antiviral treatment with consideration of local resources	WHO, governments, NGOs, donors, and pharmaceutical companies must coordinate to ensure equitable access to timely birth-dose HBV vaccination; HBV vaccination legislation should be enacted in countries with a high incidence of HBV; health authorities should mandate at least once-in-a-lifetime universal HBV screening for all adults aged 18 and older; universal screening of HCV should be adopted in high-prevalence areas, as informed by local cost-effectiveness data; by leveraging primary care systems, community-based platforms, and risk-stratified digital intervention technologies, HBV and HCV prevention and treatment can be reinforced through targeted community engagement strategies; for areas without access to HBV DNA testing, antivirals should be commenced based on consistently abnormal alanine transaminase levels alone
Reduction of alcohol consumption	Persistently high alcohol consumption in high-income countries and rising alcohol consumption in low-income and middle-income countries	To implement strong government-led measures to reduce alcohol consumption	Policy makers should enact minimum alcohol unit pricing, warning labels, and advertisement restrictions for alcoholic beverages; national working groups should be formed by each country to provide policy recommendations to the government on reducing alcohol consumption
Control of environmental risk factors	Environmental risk factors (especially exposure to contaminated water and aflatoxins in food) affect countries in Africa and other low-income countries	To introduce environmental interventions aimed at preventing HCC in countries in Africa and other affected countries	Governments and NGOs should prioritise environmental interventions by removing inequalities, raising awareness, and ensuring access to clean water and aflatoxin-free food
Preparing for the increase in MASLD and MASH	Awareness of MASLD and MASH in policy makers and the general population remains low; behavioural modifications of the general population are difficult to sustain in daily life	To develop tailored national strategies for tackling MASLD and MASH, including awareness, screening, and management initiatives	Policy makers, clinicians, and primary health workers must promote healthy food environments (eg, sugar taxes and labelling) and integrated lifestyle counselling into routine care; health professionals should implement evidence-based screening strategies for MASLD and MASH targeting populations at high risk; typical populations include patients with diabetes and obesity
Raising awareness of liver health	Awareness of liver health is limited among policy makers and the general population	To improve awareness and promote comprehensive, high-quality liver health initiatives throughout the community	Global health agencies and liver health coalitions should develop evidence-based and standardised liver health education materials that are adaptable for regional and cultural contexts; Liver Cancer Awareness Month in October should be strategically expanded; cross-sector partnerships should deliver coordinated public engagement campaigns, fundraising efforts, and targeted policy advocacy
Improving early HCC detection	Low uptake of HCC surveillance (~25%) in patients with cirrhosis; image-based surveillance tests lead to low uptake and compliance	To improve the uptake of HCC surveillance in populations at high risk; to optimise the performance of surveillance tests and technologies	National health authorities and cancer control programmes must prioritise investments in public awareness campaigns and deployment of early detection resources; populations at high risk should be identified using data-driven risk stratification tools; research institutions and diagnostics developers should scale up non-invasive screening technologies (eg, blood-based biomarkers) and/or technology (eg, point-of-care testing) to improve the efficiency of screening; integration of these tools into routine primary care workflows is essential to ensure equitable access to HCC early detection
Standardisation of non-invasive diagnosis of HCC	Standardised criteria in the interpretation of imaging studies are underused	To implement standardised criteria for non-invasive diagnosis of HCC (eg, LI-RADS) globally	Professional organisations for liver cancer and scientific journals should initiate education programmes and audit programmes on the use of LI-RADS
Addressing the East-West differences in clinical management	Substantial differences exist in perspectives on HCC treatment between Eastern and Western regions of the world	To reduce differences between different regions through collaborative efforts to achieve consensus and a clear action plan	Professional organisations should initiate dialogue between representatives of different health-care centres in the world to discuss key areas to reduce the differences between regions; to develop some consensus on selected topics of HCC management; conducting multicentre studies or establishing international data-sharing platforms to address differences between regions and reduce redundancy on common topics; the multicentre studies and international data-sharing platform could be facilitated by the pharmaceutical industry
Improving HCC survivorship	Survivorship in HCC has been understudied due to the historically low rates of long-term survival	To enhance research and practice on improving the survivorship of patients with HCC	Research and clinical practice on patient outcome documentation, immunotherapy complication evaluation, and treatment response monitoring should be promoted by international professional organisations and scientific journals; structured training on palliative care should be provided by hospitals and professional organisations on liver cancer to health-care professionals involved in managing HCC, with the aim of integrating palliative care in the early phases for patients in need
Facilitating access to treatment	Access to treatment for HCV and HCC is limited mainly due to high cost and lack of cost-effectiveness	To introduce new concepts or models to improve access to therapy	Novel models of collaboration must be initiated by governments to negotiate with industry to establish voluntary licensing and/or centralised government negotiations to improve the affordability of drug treatments in low-income and middle-income countries; pricing of treatments should consider the overall clinical benefits (including efficacy, adverse events, and patient-reported outcomes); cost-effectiveness must be taken into consideration during the drug approval and pricing process

HBV=hepatitis B virus. HCV=hepatitis C virus. NGO=non-governmental organisation. HCC=hepatocellular carcinoma. MASLD=metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. MASH=metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. LI-RADS=Liver Imaging Reporting and Data System.

Table 1: Recommendations from the Commission

肝がんに関する課題として議論されている重要な論点（黒崎私見）

□ 実験モデルの高度化が必要

- ✓ 肝細胞癌の不均一性、免疫系を組み込むモデル

□ バイオマーカーの開発が不十分

- ✓ 腫瘍マーカー-AFP、免疫応答関連因子、腸内細菌叢、Liquid biopsy、CGP

□ 局所療法と全身療法の使い分けが課題

- ✓ 局所療法、全身薬物療法、その併用

□ 切除可能／不能の二分は曖昧化

- ✓ 切除と全身療法の併用

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」

慢性肝疾患の自然史を変える標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から

1. 世界的な肝細胞がんの疾病負荷を減らす

- ✓ Lancet Commissionの提言

2. 複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

- ✓ 治療薬選択、バイオマーカー、薬物療法と局所療法・切除

3. C型肝炎治療のFine tuning

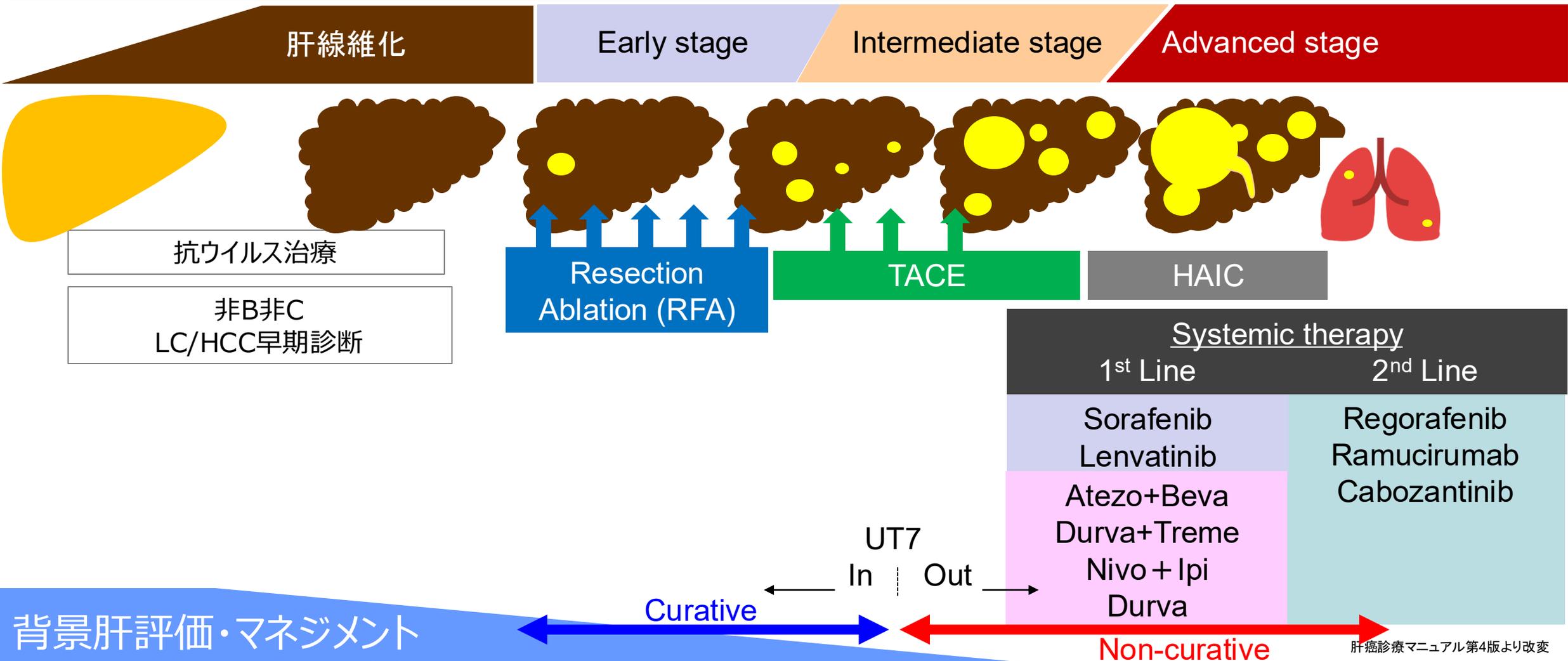
- ✓ Special populationであるDAA治療不成功例

4. B型肝炎治療の新たな潮流

- ✓ Functional cureへの戦略、Post Functional cureの課題

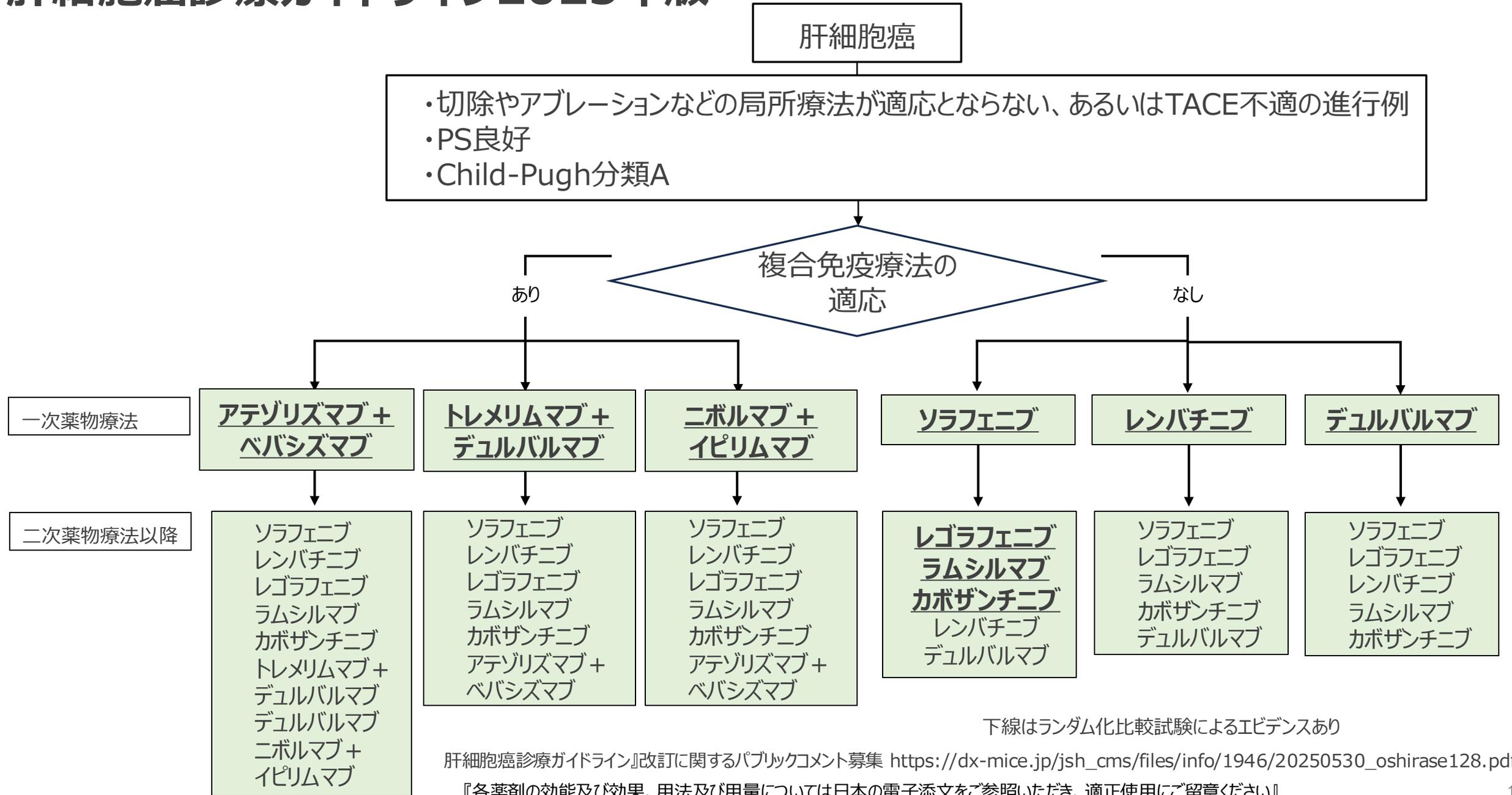
複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

-腫瘍状態や治療目標に応じた最適な治療法とは?-



肝癌診療マニュアル第4版より改変

肝細胞癌診療ガイドライン2025年版



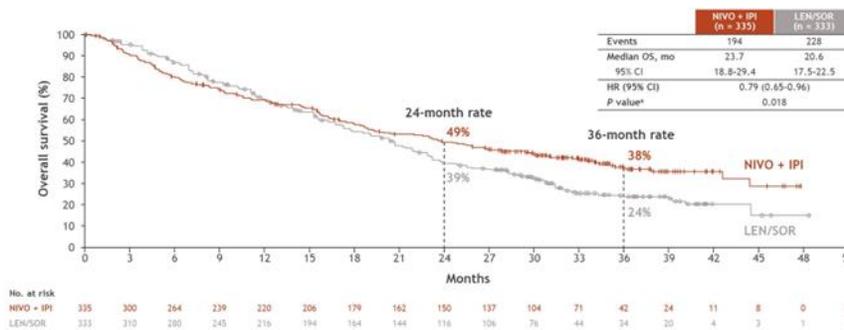
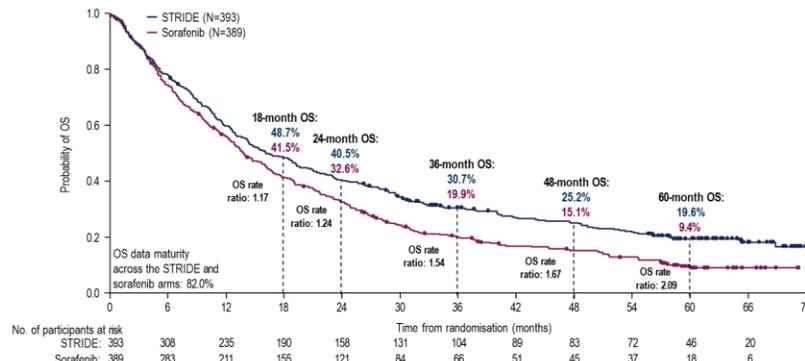
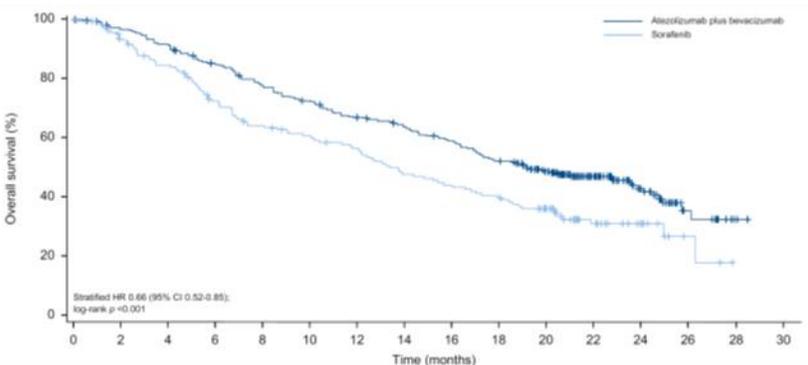
複合免疫療法時代

「背景が異なる臨床試験のため直接比較はできない」

IMBRAVE150 アテゾリズマブ・ベバシズマブ

HIMALAYA デュルバルマブ・トレメリムマブ

CM-9DW ニボルマブ・イピリムマブ



	Atezo + Bev (N=336)	Sorafenib (N=165)
Events, n	180	100
Median OS (95% CI), months	19.2 (17.0-23.7)	13.4 (11.4-16.9)
HR (95% CI)	0.66 (0.52-0.85)	
p-value	<0.001	

	STRIDE (N=393)	Sorafenib (N=389)
OS events, n (%)	309 (78.6)	332 (85.3)
Median OS (95% CI), months	16.43 (14.16-19.58)	13.77 (12.25-16.13)
HR (95% CI)	0.76 (0.65-0.89)	
p-value (2-sided)	0.0008	

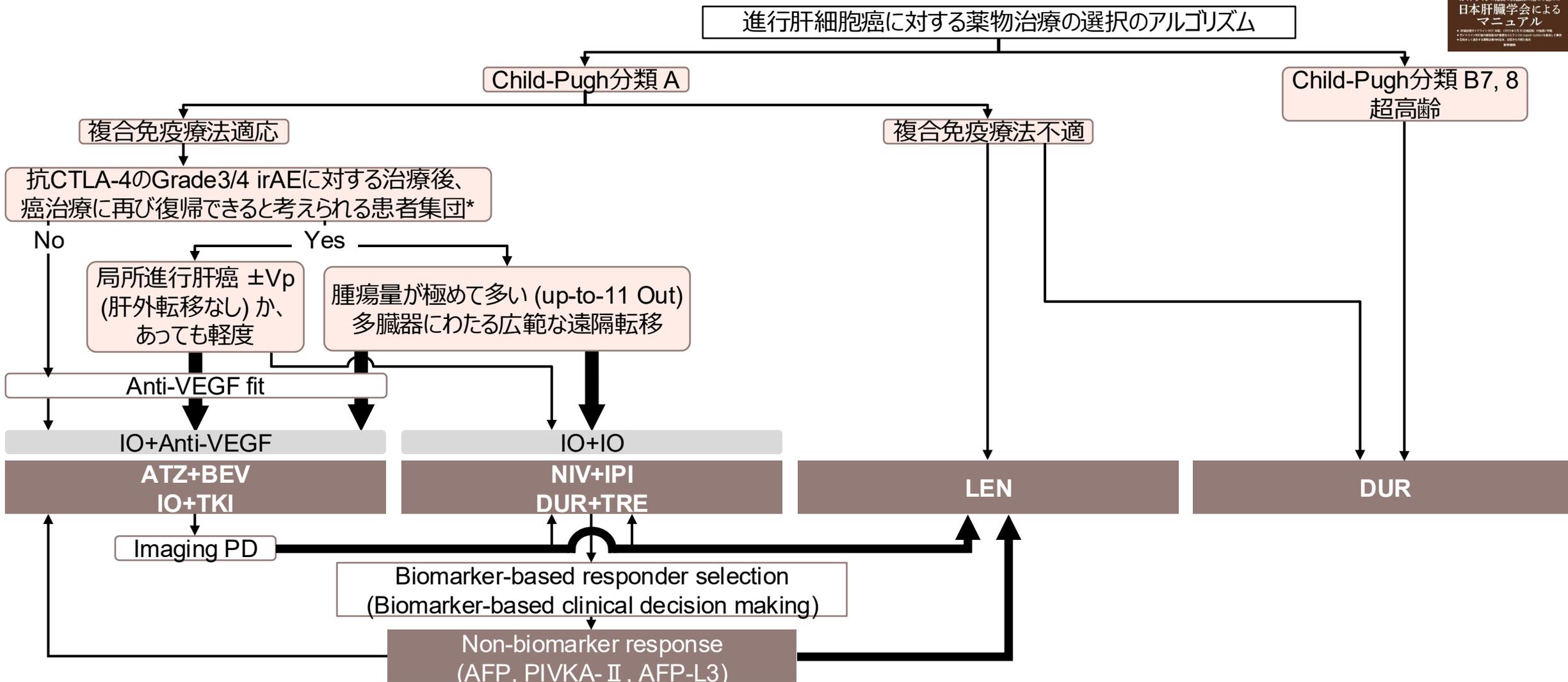
	NIVO + IPI (N=393)	LEN / SOR (N=333)
Events, n	194	228
Median OS (95% CI), months	23.7 (18.8-29.4)	20.6 (17.5-22.5)
HR (95% CI)	0.79 (0.65-0.96)	
p-value	0.018	

ORR	30%
DCR	74%
Grade ≥3 TRAEs	43%
Treatment-related Deaths	2%
imAE with steroids	12.2%

ORR	20%
DCR	60%
Grade ≥3 TRAEs	25.8%
Treatment-related Deaths	2.3%
imAE with steroids	20%

ORR	36%
DCR	68%
Grade ≥3 TRAEs	41%
Treatment-related Deaths	4%
imAE with steroids	29%

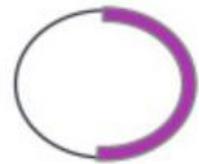
肝癌診療マニュアル 第5版： 進行肝細胞癌に対する薬物治療の選択のアルゴリズム



*PS良好、肝機能良好、比較的高齢でない、重篤または活動性の合併症 (例えば心血管病変) がない、Vp3/4などの大血管浸潤がない。

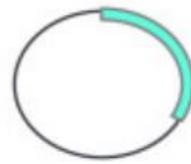
BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2025 update

CUSE



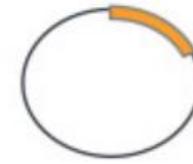
Complexity

- Multifactorial
- Multiple options
- Interdisciplinary



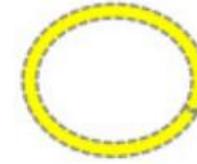
Uncertainty

- Prognosis uncertain
- Evidence gaps
- Evolving standards



Subjectivity

- Individual variability
- Personal interpretation
- Patient preferences



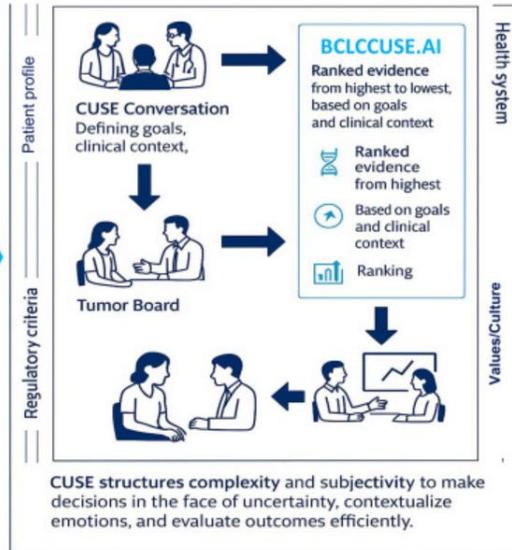
Emotion

- Previous experiences
- Personal hopes
- Personal belief/values

Complexity (複雑性), Uncertainty (不確実性), Subjectivity (主観性), Emotion (感情)



www.bclccuse.ai

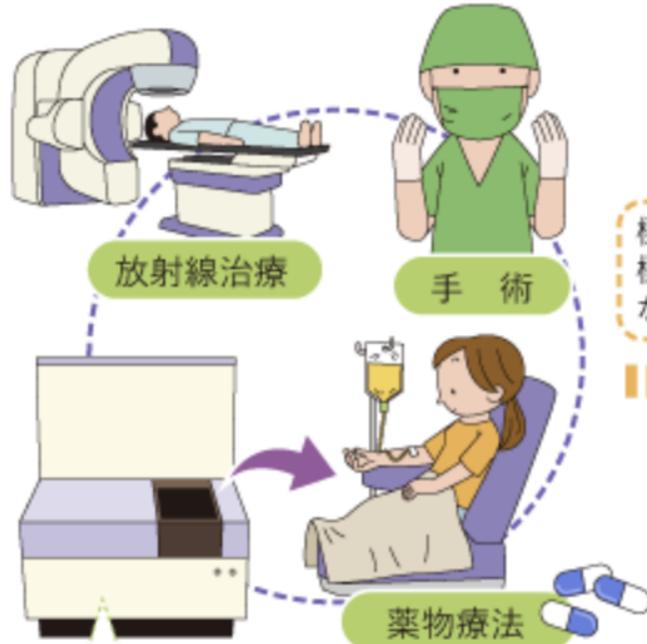


CUSEの目的

- 科学的根拠 (EBM) だけでなく
- 複雑さや不確実性を明示
- **患者の価値観、希望、生活状況を勘案**
- 最適な治療選択 (意思決定) をする

がんゲノム医療としてのがん遺伝子パネル検査

標準治療



がん遺伝子検査

肺がん、大腸がん、乳がんなどの一部のがんでは、医師が必要と判断した場合に、1つまたは少数の遺伝子を調べて診断することや、検査結果をもとに薬を選ぶ治療が行われています。

がんゲノム医療



がん遺伝子パネル検査

主にがんの組織を用いて多数の遺伝子を同時に調べ、検査結果をもとに治療できることがあります。

がん遺伝子パネル検査の対象

①局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了(終了が見込まれる患者を含む)となった固形癌

②標準治療がない原発不明がん、希少がんなど

本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断

HCCに対するがん遺伝子パネル検査

武蔵野赤十字病院 消化器内科

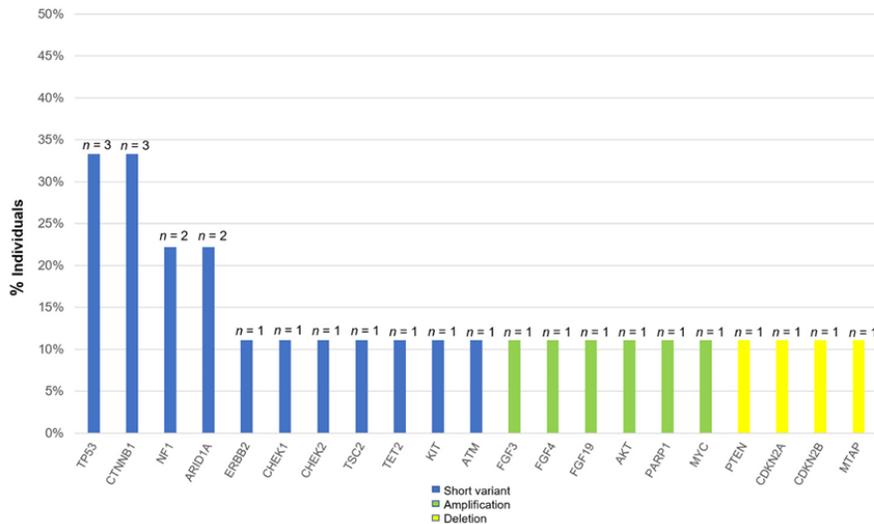
Article
Clinical Utility of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Shun Ishido ^{1,2,†}, Kaoru Tsuchiya ^{1,†}, Yoshihito Kano ^{2,3}, Yutaka Yasui ¹, Kenta Takaura ¹, Naoki Uchihara ¹, Keito Suzuki ^{1,2}, Yuki Tanaka ¹, Haruka Miyamoto ^{1,2}, Michiko Yamada ^{1,2}, Hiroaki Matsumoto ^{1,2}, Tsubasa Nobusawa ^{1,2}, Taisei Keitoku ^{1,2}, Shohei Tanaka ^{1,2}, Chiaki Maeyashiki ^{1,2}, Nobuharu Tamaki ¹, Yuka Takahashi ¹, Hiroyuki Nakanishi ¹, Urara Sakurai ⁴, Yasuhiro Asahina ², Ryuichi Okamoto ², Masayuki Kurosaki ^{1,†} and Namiki Izumi ^{1,*}

Status									
Patients Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9
HBV									
HCV									
Alcohol									
Others									
Smoking									
Diabetes									
Hypertension									
Dyslipidemia									
Genomic Profilings									
Types of CGP									
TMB(Mut/Mb)	4	9	5	0	4	20	4	3	4
CTNNB1									
TP53									
FGF3, 4, 19									
ERBB2									
AKT									
CHEK1									
CHEK2									
PARP1									
NF1									
ARID1A									
MYC									
PTEN									
CDKN2A									
CDKN2B									
KIT									
TSC2									
TET2									
ATM									
MTAP									

Positive or Yes
 Negative or No
 Current or Former smoker (≥ 10 packs/year)
 Never or < 10 packs/year

Tissue
 Blood
 Tissue TMB
 Blood TMB
 Mutation
 Amplification
 Deletion



肝細胞癌
 n=23

病勢進行: n=3
 治験適格基準外: n=7
 該当治験なし: n=5
 患者希望: n=1
 標準治療継続中: n=1

治療候補薬使用
 治験: n=1
 保険収載: n=5

治療到達率 26.1%



Comprehensive genomic profiling for advanced hepatocellular carcinoma in clinical practice

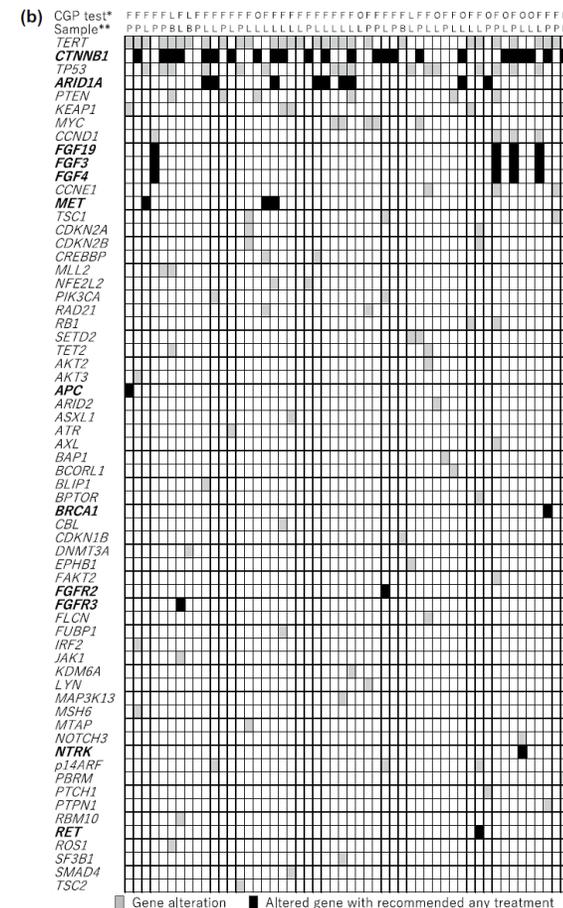
Takeshi Terashima¹ · Tatsuya Yamashita¹ · Kuniaki Arai¹ · Noboru Takata¹ · Tomoyuki Hayashi¹ · Akihiro Seki¹ · Hidetoshi Nakagawa¹ · Kouki Nio¹ · Noriho Iida¹ · Shinya Yamada¹ · Tetsuro Shimakami¹ · Hajime Takatori¹ · Kunihiro Tsuji² · Hajime Sunagozaka³ · Eishiro Mizukoshi¹ · Masao Honda¹ · Shinji Takeuchi⁴ · Taro Yamashita¹

CGPを行った肝細胞癌52例

- 最も高頻度：TERT変異
- 治療標的となり得る遺伝子異常：45例（87%）
- 遺伝子異常に基づいた治療推奨：34例（65%）
- 推奨治療を実際に受けた患者：5例（10%）

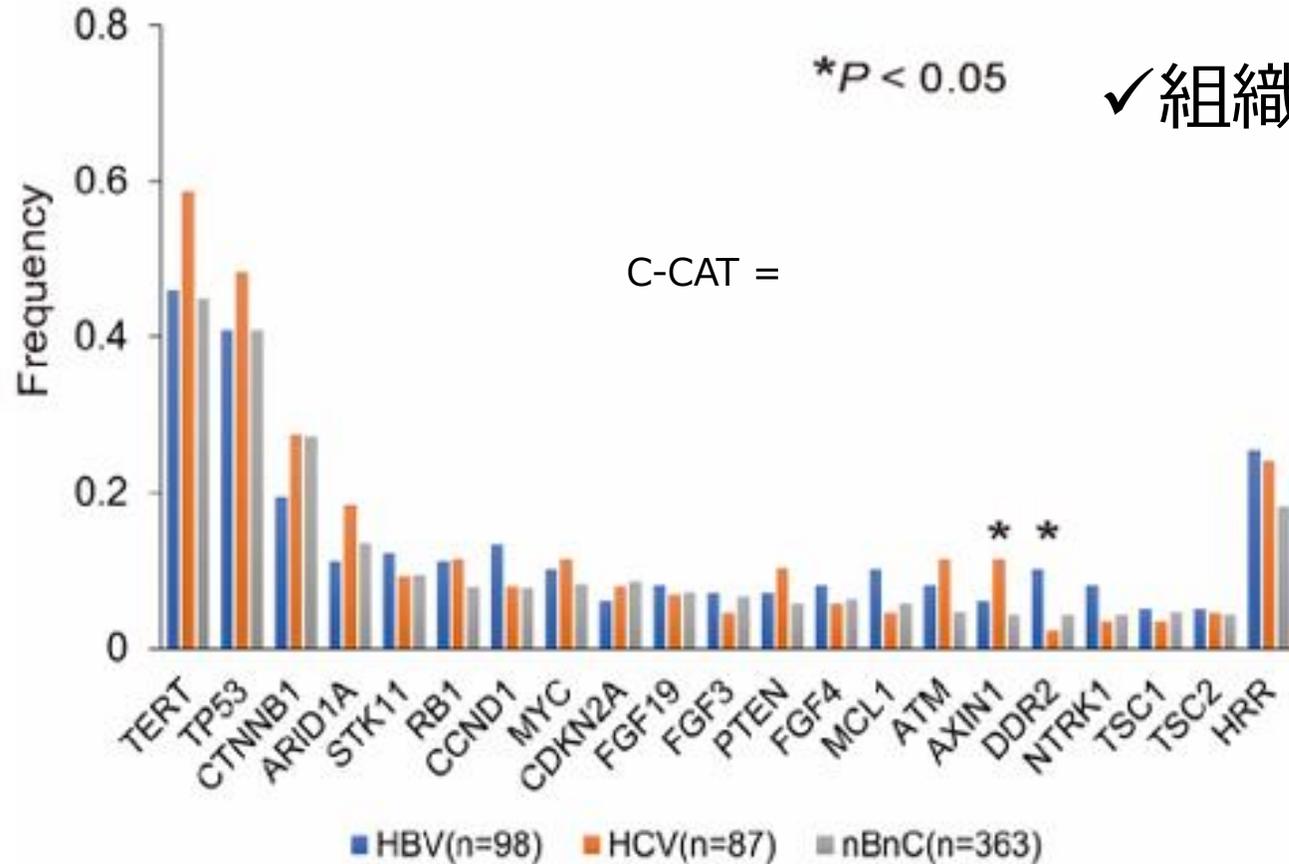
Table 2 Gene alterations and treatment course in patients who were recommended any drugs under health insurance

Age	Sex	Gene panel	Gene	Alteration type	Recommended treatment	Actual treatment	Response to actual treatment
74	M	Foundation One [®] CDx	<i>MET</i>	Amplification	Cabozantinib	Cabozantinib	Partial response
69	M	Foundation One [®] CDx	<i>FGF19</i>	Amplification	Lenvatinib	Lenvatinib	Stable disease
75	M	Foundation One [®] CDx	TMB	TMB 11/Mb	Pembrolizumab	Lenvatinib	Stable disease
73	M	Foundation One [®] CDx	<i>MET</i>	Amplification	Cabozantinib	Best supportive care	No subsequent treatment
67	M	Foundation One [®] CDx	<i>MET</i>	Exon 14 skipping	Cabozantinib	Cabozantinib	Stable disease
78	M	Foundation One [®] CDx	TMB	TMB 10/Mb	Pembrolizumab	Best supportive care	No subsequent treatment
83	F	Foundation One [®] CDx	<i>FGFR2</i>	Missense	Lenvatinib	Continuation of immunotherapy because of no tumor progression	
65	M	Foundation One [®] CDx	<i>RET</i>	Amplification	Cabozantinib	Continuation of immunotherapy because of no tumor progression	
75	M	OncoGuide [™] NCC Oncopanel	TMB	TMB 27.1/Mb	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Stable disease
80	M	Foundation One [®] CDx	<i>FGF19</i>	Amplification	Lenvatinib	Continuation of immunotherapy because of no tumor progression	
73	M	Foundation One [®] CDx	<i>FGF19</i>	Amplification	Lenvatinib	Continuation of immunotherapy because of no tumor progression	
71	M	OncoGuide [™] NCC Oncopanel	<i>NTRK1</i> <i>TPM3</i>	Fusion	Larotrectinib	Larotrectinib	Partial response
76	M	Foundation One [®] CDx	<i>FGF19</i>	Amplification	Lenvatinib	Continuation of immunotherapy because of no tumor progression	



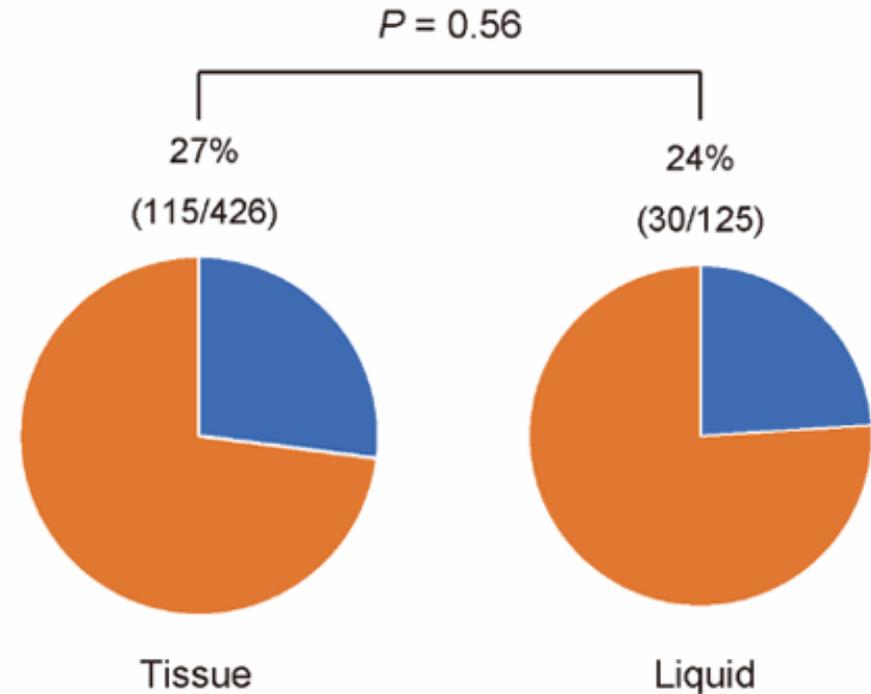
OPEN Nationwide comprehensive genomic profiling defines the genomic landscape of hepatocellular carcinoma across etiologies

Kengo Yasugi, Yoshiyasu Kono[✉], Koichiro Tsutsumi, Shigeru Horiguchi, Chihiro Sakaguchi, Toshiki Ozato, Takuya Adachi, Yasuto Takeuchi, Hideki Onishi, Miwa Kawanaka, Akinobu Takaki & Motoyuki Otsuka

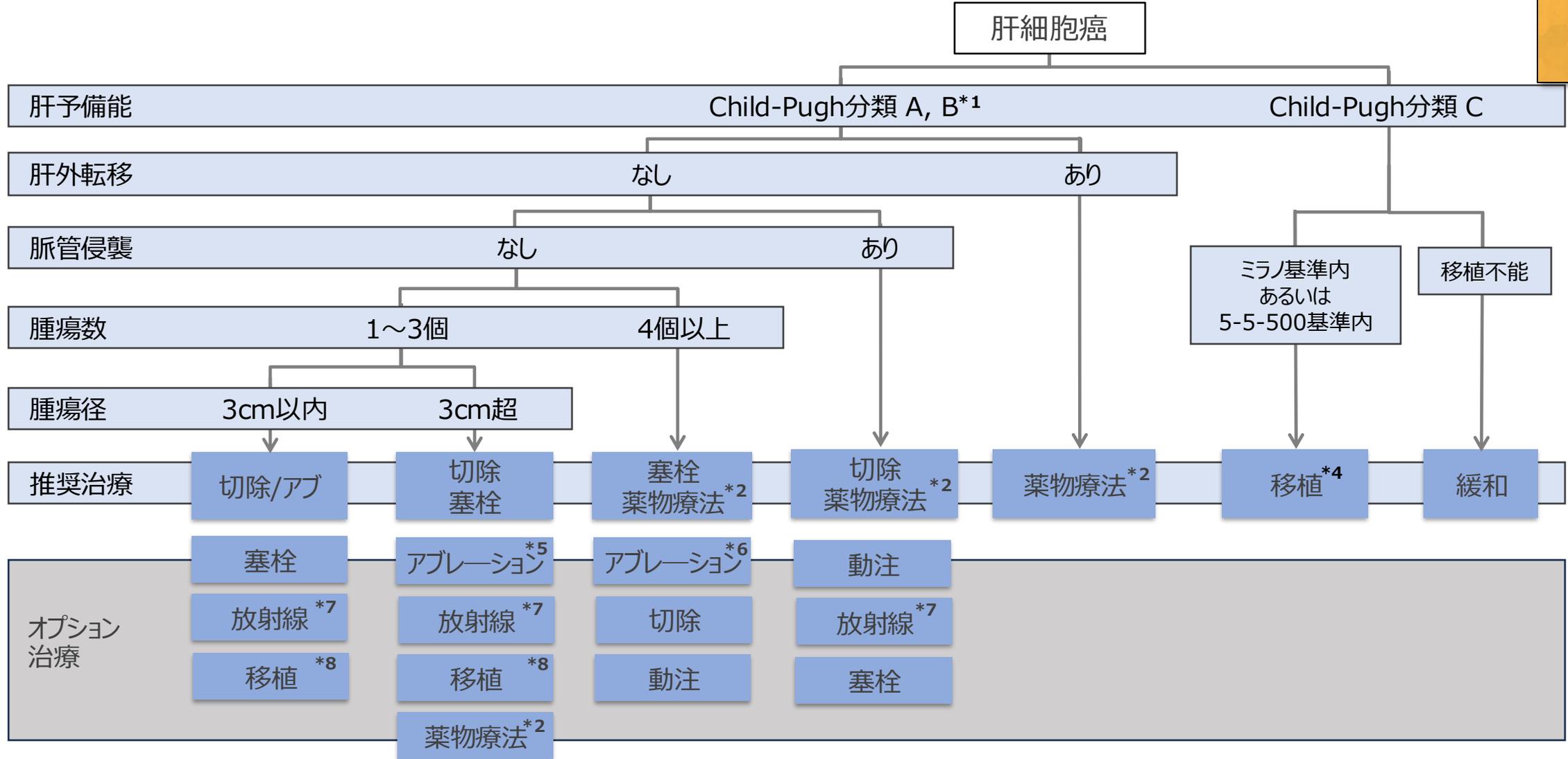


日本のHCC 551例 がんゲノム情報管理センターデータベース

- ✓ 最も多い変異 = TERT スプライス部位変異
→ すべての原因で共通 (病因に依存しない)
- ✓ 組織CGPとリキッドCGPで検出率は同等



肝細胞癌診療ガイドライン2025年版：治療アルゴリズム



推奨治療について、2段になっているものは上段が優先される。スラッシュはどちらも等しく推奨される。オプション治療については段の位置による優劣はない

*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨 *2：Child-Pugh 分類 A のみ *3：遠隔転移・脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下

*4：患者年齢は65歳以下（脳死肝移植は70歳未満まで施行可能） *5：5cm以下まで *6：5個，3cm以下まで

*7：体幹部定位放射線治療は直径5cm以下，粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）は直径4cm以上で保険適用

*8：Child-Pugh 分類Bで移植基準内，65歳以下（脳死肝移植は70歳未満まで施行可能）

肝細胞癌診療ガイドライン 2025年版



CQ
6-4

TACEの適応となる肝細胞癌患者に対して術前または術後の薬物療法併用は推奨されるか？

推奨

TACEの術前または術後の薬物療法は、行うことを考慮してもよい。

(弱い推奨、エビデンスの強さC)

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	100% (20名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：7名)

CQ
7-6

切除不能進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に局所治療の追加は推奨されるか？

推奨

全身薬物療法に局所治療を追加することで治療成績が向上する可能性があるため、TACEやアブレーションの追加を考慮してもよい。

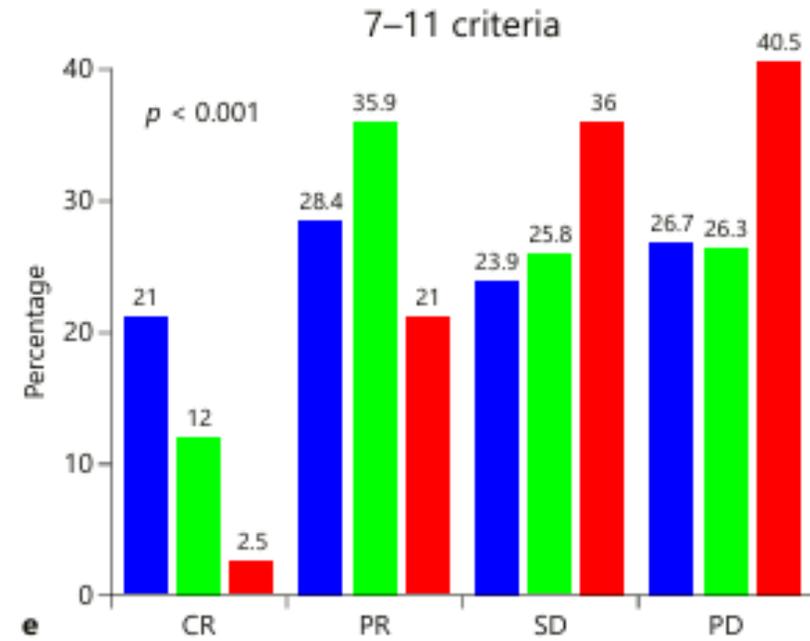
(弱い推奨、エビデンスの強さB)

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	100% (18名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：18名 (COIにて棄権：9名)

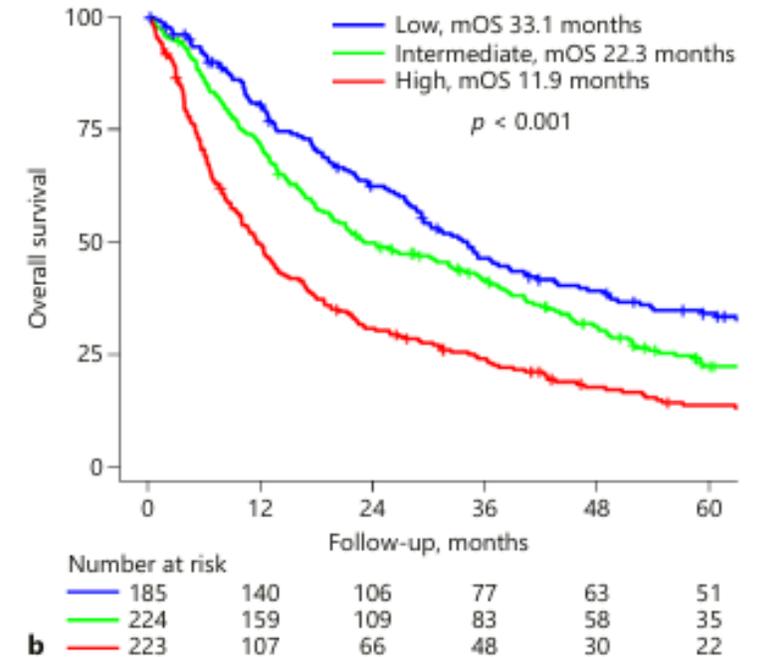
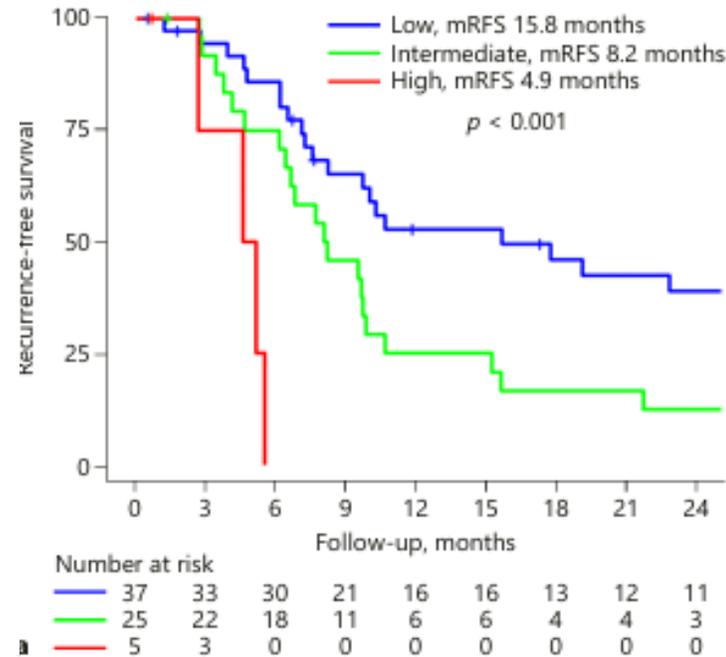
Redefining Tumor Burden in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: The Seven-Eleven Criteria

Ya-Wen Hung^a I-Cheng Lee^{a,b} Chen-Ta Chi^{a,b,c} Rheun-Chuan Lee^d
Chien-An Liu^d Nai-Chi Chiu^d Hsuen-En Hwang^d Yee Chao^e
Ming-Chih Hou^{a,b} Yi-Hsiang Huang^{a,b,c}



■ Low tumor burden
■ Intermediate tumor burden
■ High tumor burden

肝動脈塞栓療法 (TACE)において腫瘍量 (7-11 Criteria) は治療反応性や予後を規定する



肝動脈塞栓療法 (TACE)と薬物療法のポジショニング

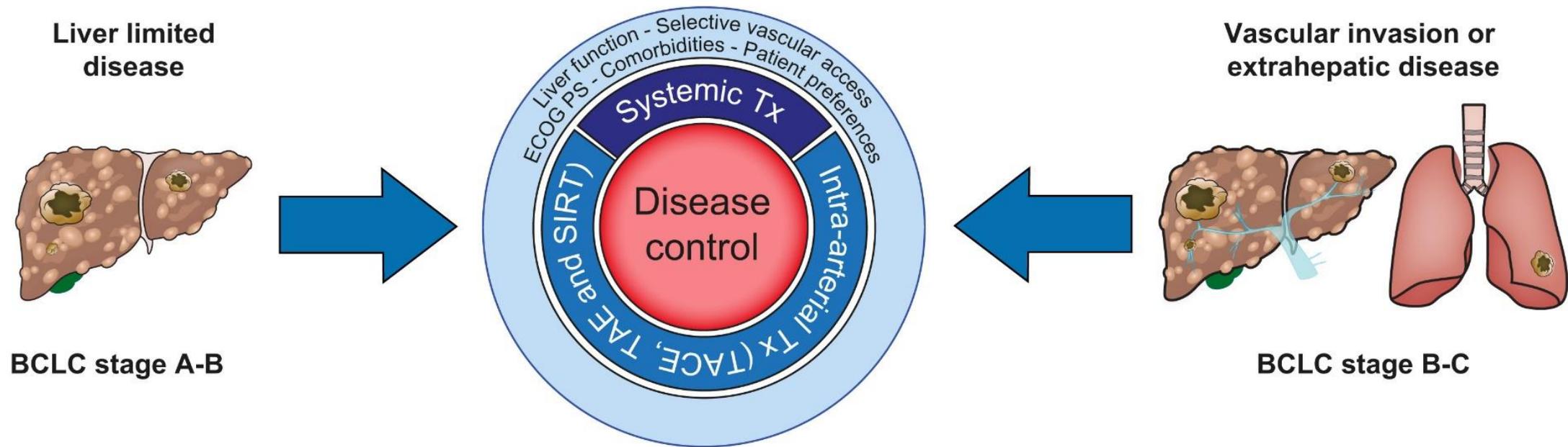
TACEを軸とした治療
TACE±分子標的治療薬



薬物療法を軸とした治療
± on demand でTACEを追加

Up to 7 criteria	Up to 7 in	7 out-11 in	Up to 11 out	
肉眼形態	非単純結節型	単純結節型・非単純結節型		
腫瘍径	-	-	大型腫瘍	-
腫瘍の局在	片葉に限局	両葉	片葉に限局	両葉
イメージ図				

腫瘍の制御を目的とした治療



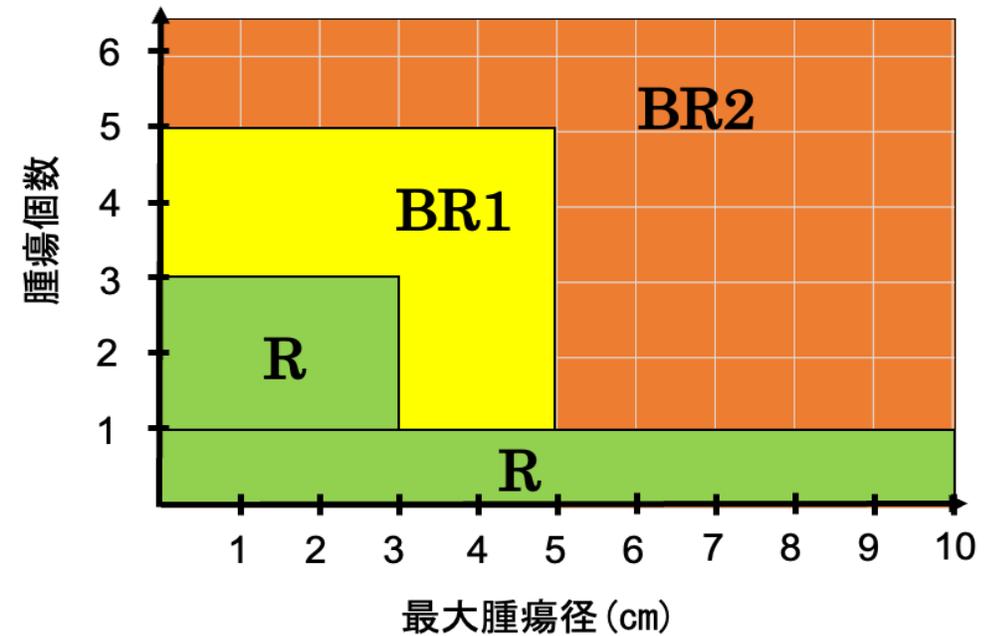
BCLC-B/Cでも、
Systemic TxとIntra-arterial Txの併用・逐次療法など
集学的治療を含めてDisease Controlを目指す

肝細胞癌の腫瘍学的切除可能性分類 (BR-HCC Expert Consensus 2023)

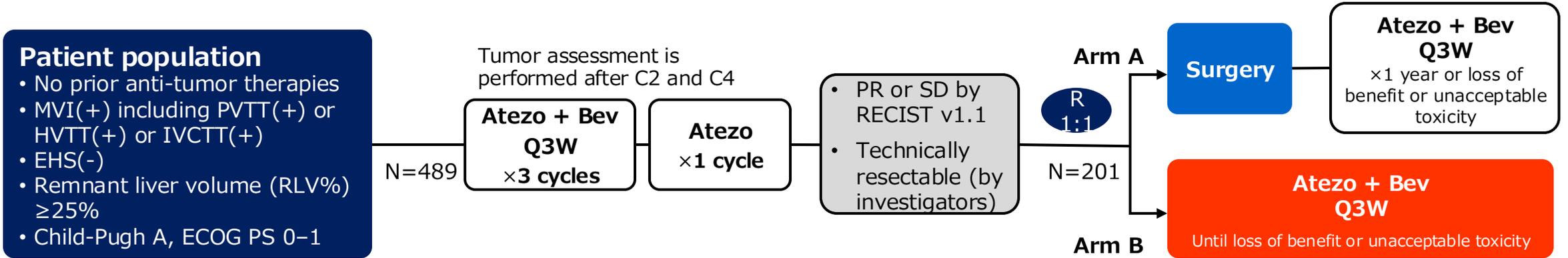
R	BR1	BR2
単発腫瘍		
多発腫瘍 3個以下、3cm以下	多発腫瘍 3個超、3cm超 5個以下、5cm以下	多発腫瘍 5個超、5cm超
Vp0-1 Vv0-1 B0-1	Vp2-3 Vv2 B2-3	Vp4 Vv3 B4
	*Localized Extrahepatic spreads	Extrahepatic spreads

*Localized因子

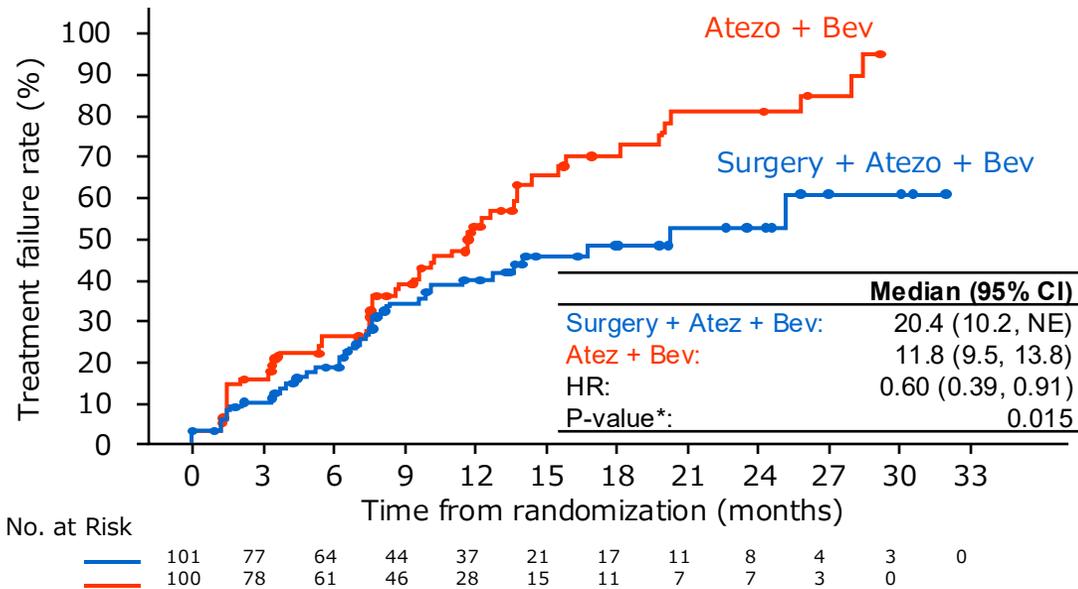
LN3, 8, 12リンパ節への単発転
移限局性腹膜播種 (P1)
片側副腎転移
少数の肺転移



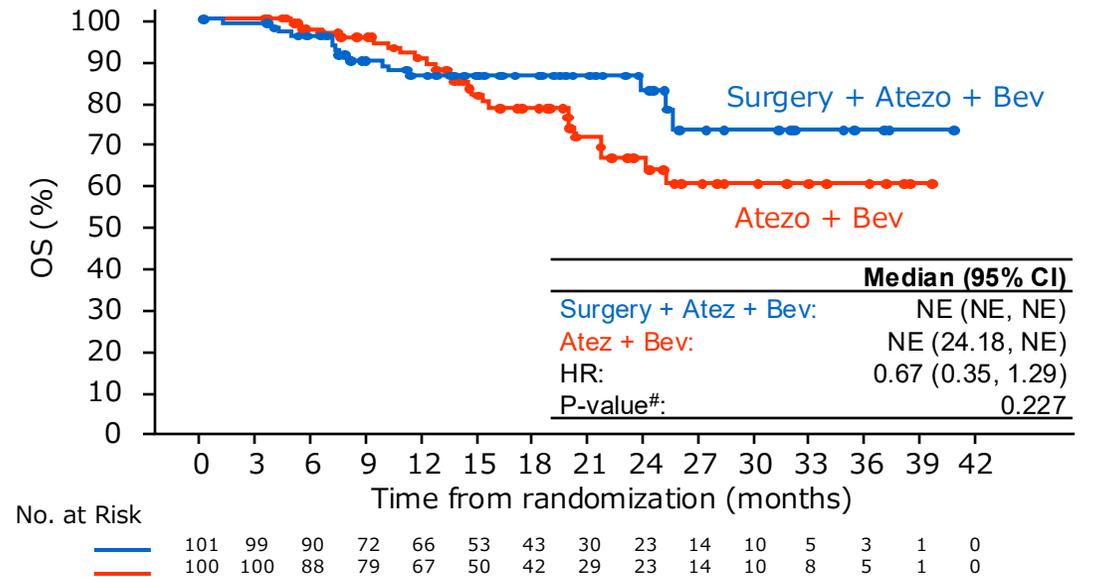
TALENTOP試験 (Atezo + Bev conversion surgeryを検討したPIII試験)



TTF (time to treatment failure)

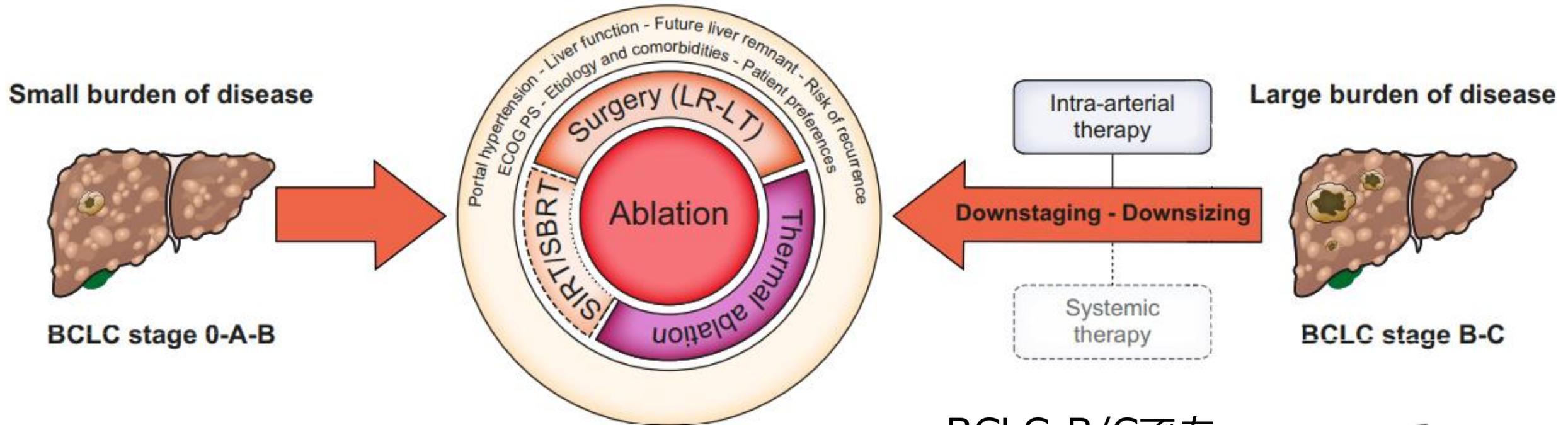


Overall Survival



*Defined as the time from randomization to the first recorded treatment failure (i.e., local recurrence or progression, EHS, or all-cause death) in the ITT population. Clinical cutoff: Jan 27, 2025; median follow-up duration: 18.43 months Hui-Chuan Sun et al. 1469MO ESMO 2025 25

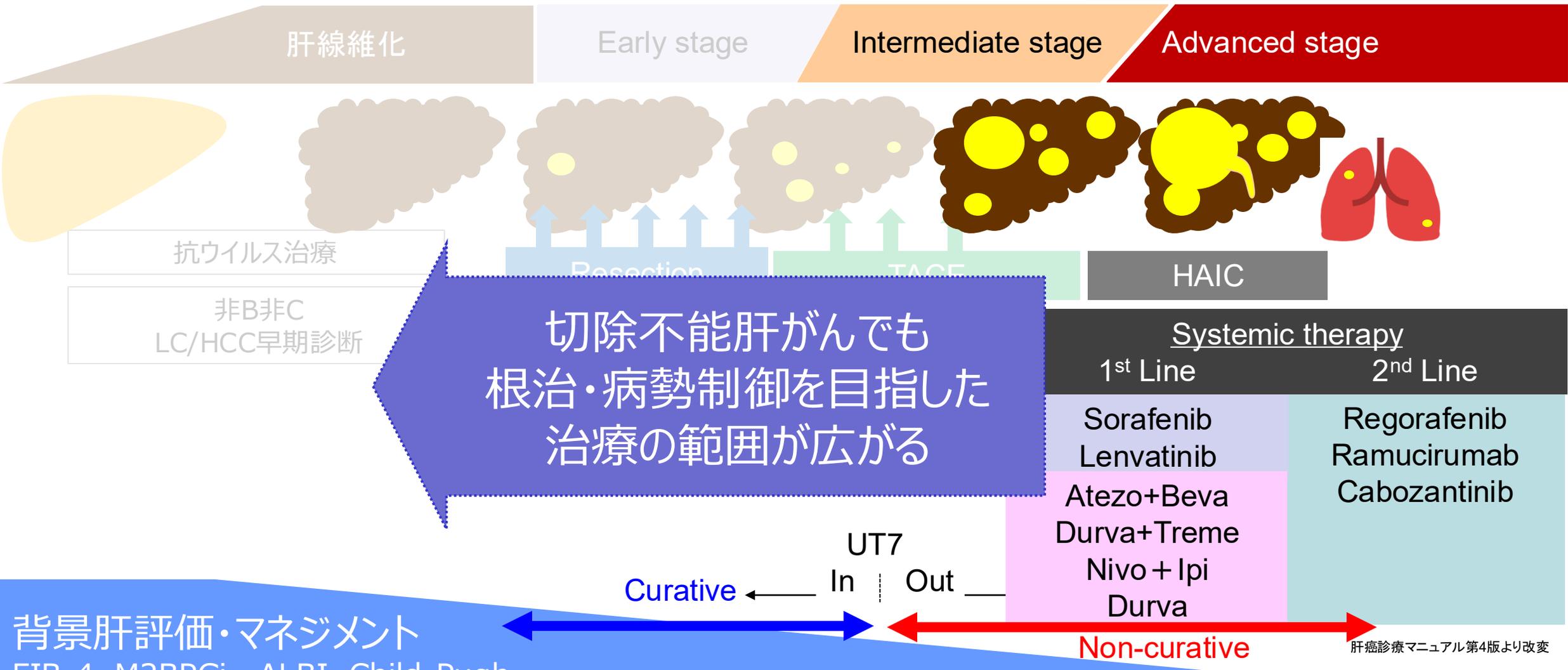
根治を目指した治療



BCLC-B/Cでも、
Systemic TxやIntra-arterial Txにより
Down stagingさせて
Ablation, Surgery, RTで根治を目指す

複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

-腫瘍状態や治療目標に応じた最適な治療法とは?-



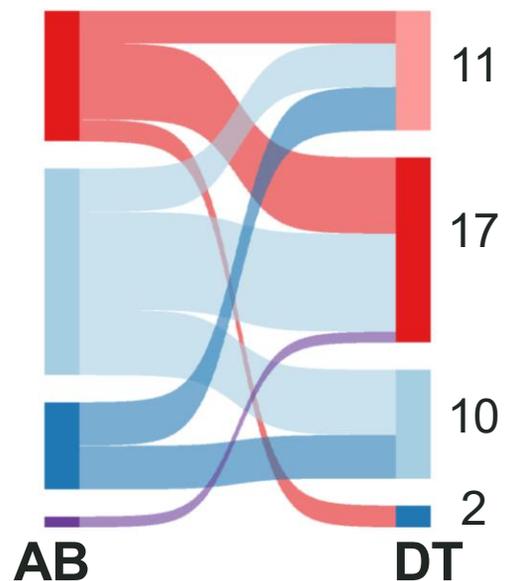
切除不能肝がんでも
根治・病勢制御を目指した
治療の範囲が広がる

背景肝評価・マネジメント
FIB-4, M2BPGi, ALBI, Child-Pugh
サルコペニア, 血小板, Albumin, 腹水, 門脈圧亢進症, AFP

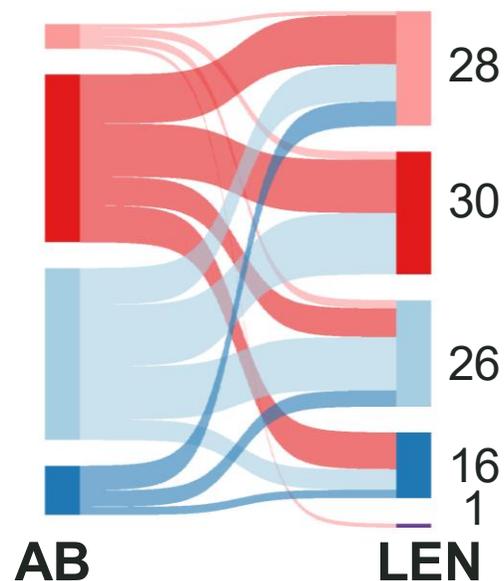
肝癌診療マニュアル第4版より改変

複合免疫療法時代のシーケンシャル治療 – HERITAGE試験から

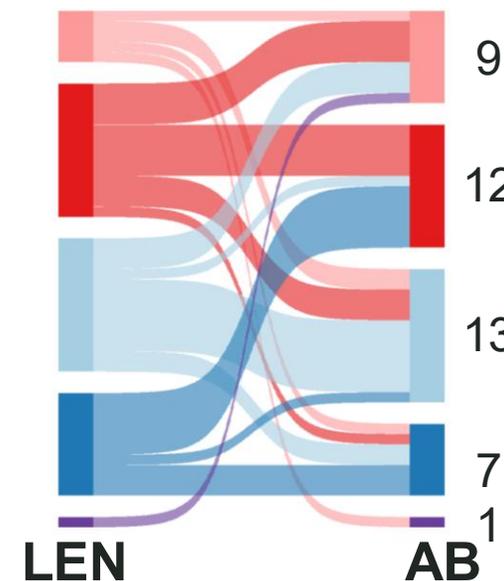
2次治療治療効果 RECISTv1.1 ORR, DCRはNE除く



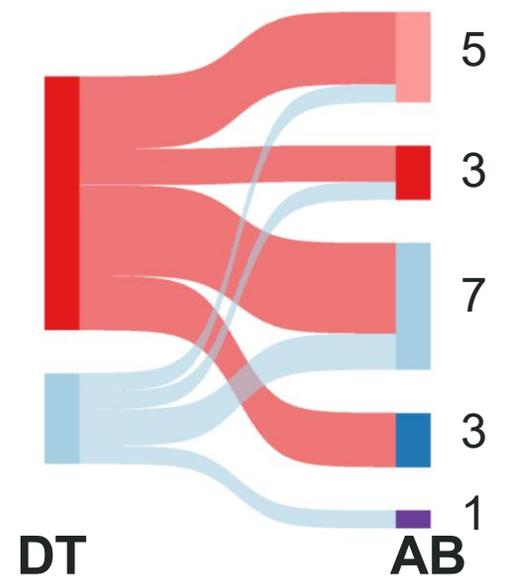
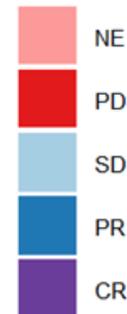
DCR
41%
ORR
7%



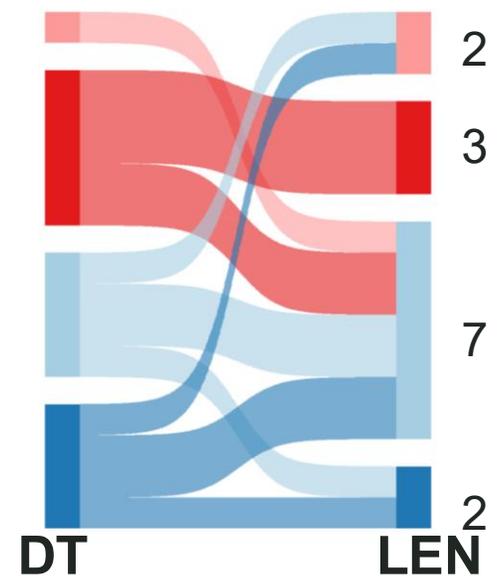
DCR
59%
ORR
23%



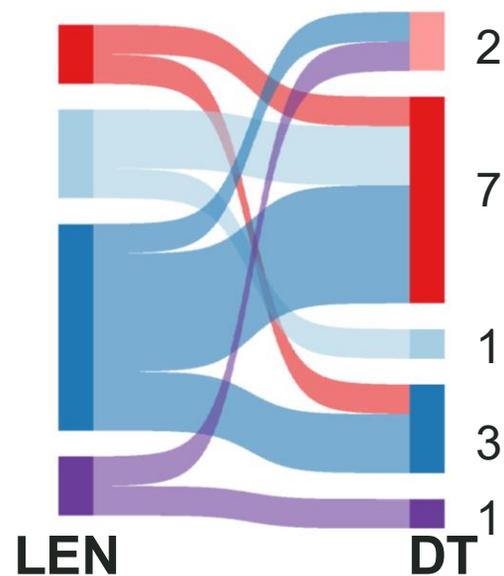
DCR
64%
ORR
24%



DCR
79%
ORR
29%



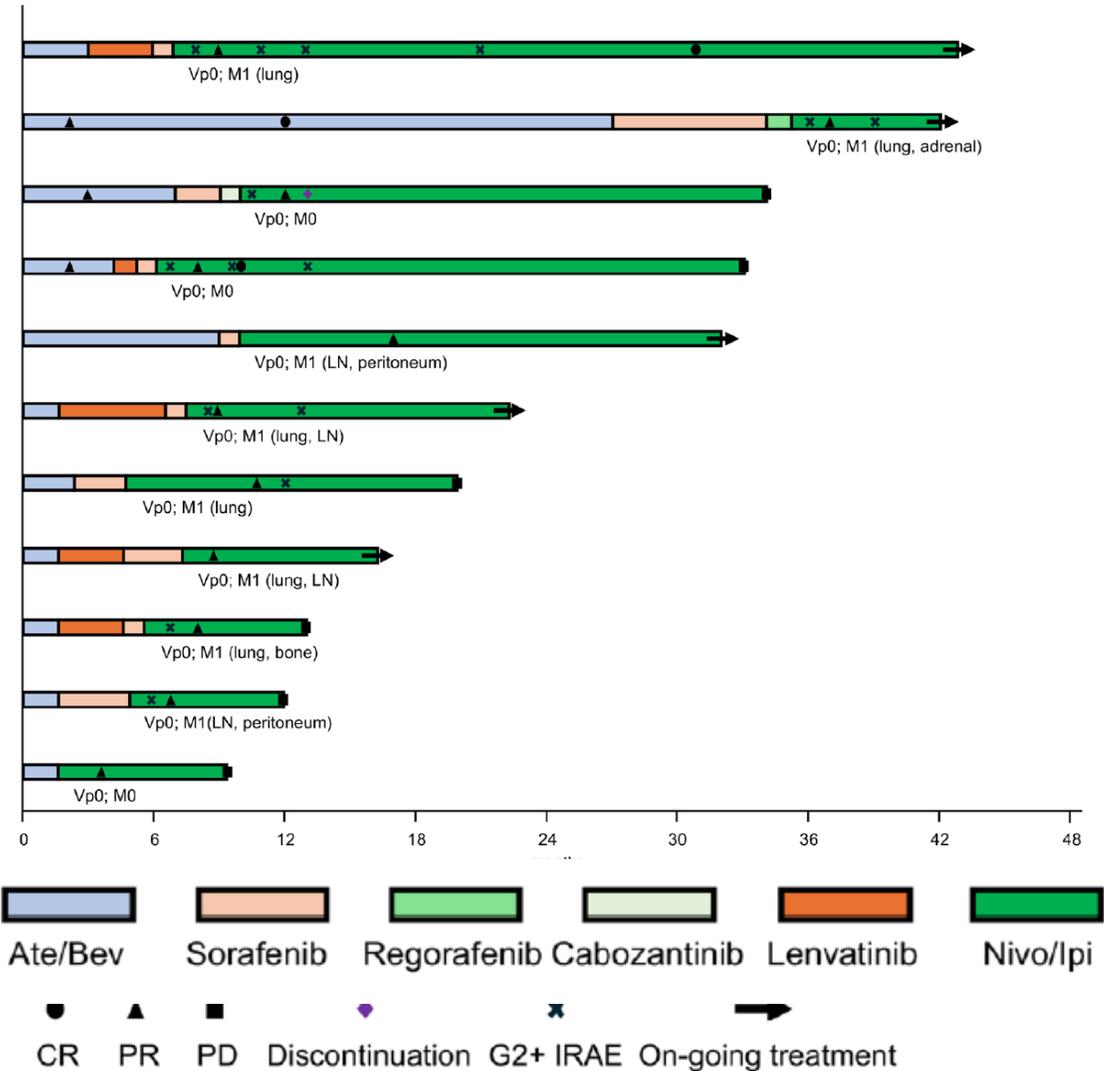
DCR
75%
ORR
17%



DCR
42%
ORR
33%

Outcomes of Nivolumab Plus Ipilimumab After Atezolizumab Plus Bevacizumab in Advanced HCC: An International Multicentre Study

Jung Sun Kim^{1,2} | Jeffrey Wong³ | San-Chi Chen^{4,5} | David Tai⁶ | Hannah Yang^{1,2} | Youngun Kim² | Beodeul Ka Ilhwan Kim⁷ | Hyeyeong Kim⁸ | Chansik An⁹ | Su Jin Jang¹⁰ | Masatoshi Kudo¹¹ | Ho Yeong Lim^{1,2} | Chan Kim^{1,2} | Thomas Yau³ | Hong Jae Chon^{1,2}

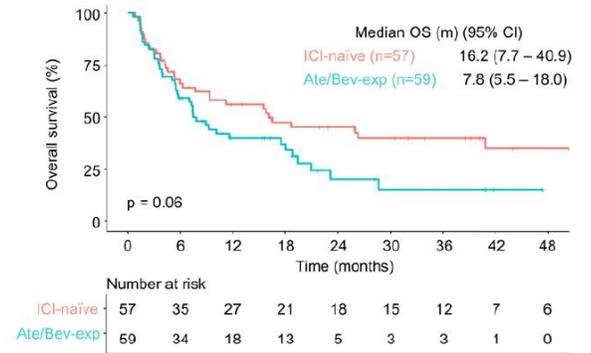
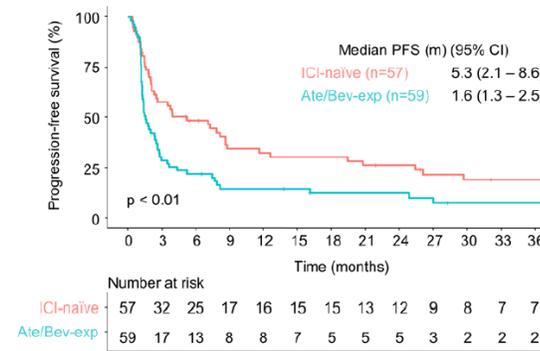


肝細胞癌に対するニボルマブ + イピリムマブ

アテゾリズマブ + ベバシズマブ既治療例は、初回治療例と比較し

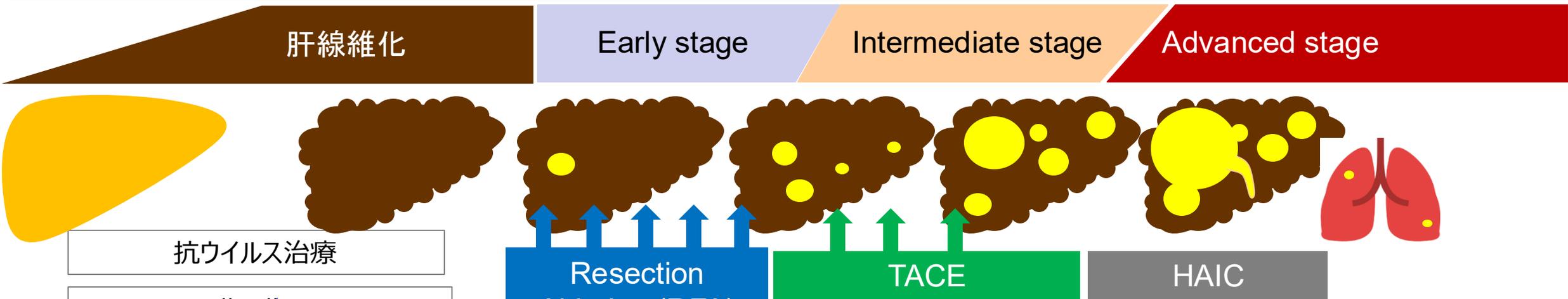
1. 奏効率が有意に低い (20% vs 42.6%)
2. 無増悪生存期間が有意に短い (1.6 vs 5.3か月)
3. 全生存期間が短い傾向 (7.8 vs 16.2 vs か月)

アテゾリズマブ + ベバシズマブ不応後でも、ニボルマブ + イピリムマブの奏効は存在するため、治療選択肢となり得るが、明確なバイオマーカーはない (黒崎私見)



複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

-腫瘍状態や治療目標に応じた最適な治療法とは?-



抗ウイルス治療
非B型肝炎ウイルス
LC/HCC

Resection
Ablation (RFA)

TACE

HAIC

Systemic therapy	
1st Line	2nd Line
Sorafenib	Regorafenib
Lenvatinib	Ramucirumab
Atezo+Beva	Cabozantinib
Durva+Treme	

1. Long & Deep Response
2. 薬物療法後に局所療法
3. 長期病勢制御を目指し
4. 可能であればCR/ドラッグフリー

1. 薬物療法をつなぎ長期生存を目指す
2. AEマネジメントと肝機能保持
3. 治療のBest sequenceは検討課題

背景肝評価・マネジメント
FIB-4, M2BPGi, ALBI, Child-Pugh
サルコペニア, 血小板, Albumin, 腹水, 門脈圧亢進症, AFP

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」

慢性肝疾患の自然史を変える標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から

1. 世界的な肝細胞がんの疾病負荷を減らす

- ✓ Lancet Commissionの提言

2. 複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

- ✓ 治療薬選択、バイオマーカー、薬物療法と局所療法・切除

3. C型肝炎治療のFine tuning

- ✓ Special populationであるDAA治療不成功例

4. B型肝炎治療の新たな潮流

- ✓ Functional cureへの戦略、Post Functional cureの課題

The *Lancet* Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment

*Stephen Lam Chan**, *Hui-Chuan Sun**, *Yang Xu**, *Hongmei Zeng**, *Hashem B El-Serag*, *Jeong Min Lee*, *Myron E Schwartz*, *Richard S Finn*, *Jinsil Seong*, *Xin Wei Wang*, *Valérie Paradis*, *Ghassan K Abou-Alfa*, *Lorenza Rimassa*, *Jia-Horng Kao*, *Bo-Heng Zhang*, *Josep M Llovet*, *Jordi Bruix*, *Terry Cheuk-Fung Yip*, *Vincent Wai-Sun Wong*, *Grace Lai-Hung Wong*, *Landon L Chan*, *Man-Qi Liu*, *Qiang Gao*, *Feng Shen*, *Robin Kate Kelley*, *Ann-Lii Cheng*, *Masayuki Kurosaki*, *Hidenori Toyoda*, *Wei-Xia Chen*, *Takamichi Murakami*, *Ping Liang*, *Jessica Zucman-Rossi*, *Yasunori Minami*, *Shiro Miyayama*, *Kui Wang*, *Kwan Man*, *Kiyoshi Hasegawa*, *Qiu Li*, *Kaoru Tsuchiya*, *Li Xu*, *Valerie Chew*, *Pierce Chow*, *Yujin Hoshida*, *Amaia Lujambio*, *Irene Oi-Lin Ng*, *Michiie Sakamoto*, *Young Nyun Park*, *Thomas Yau*, *Masatoshi Kudo*, *Jia Fan*, *Jian Zhou*

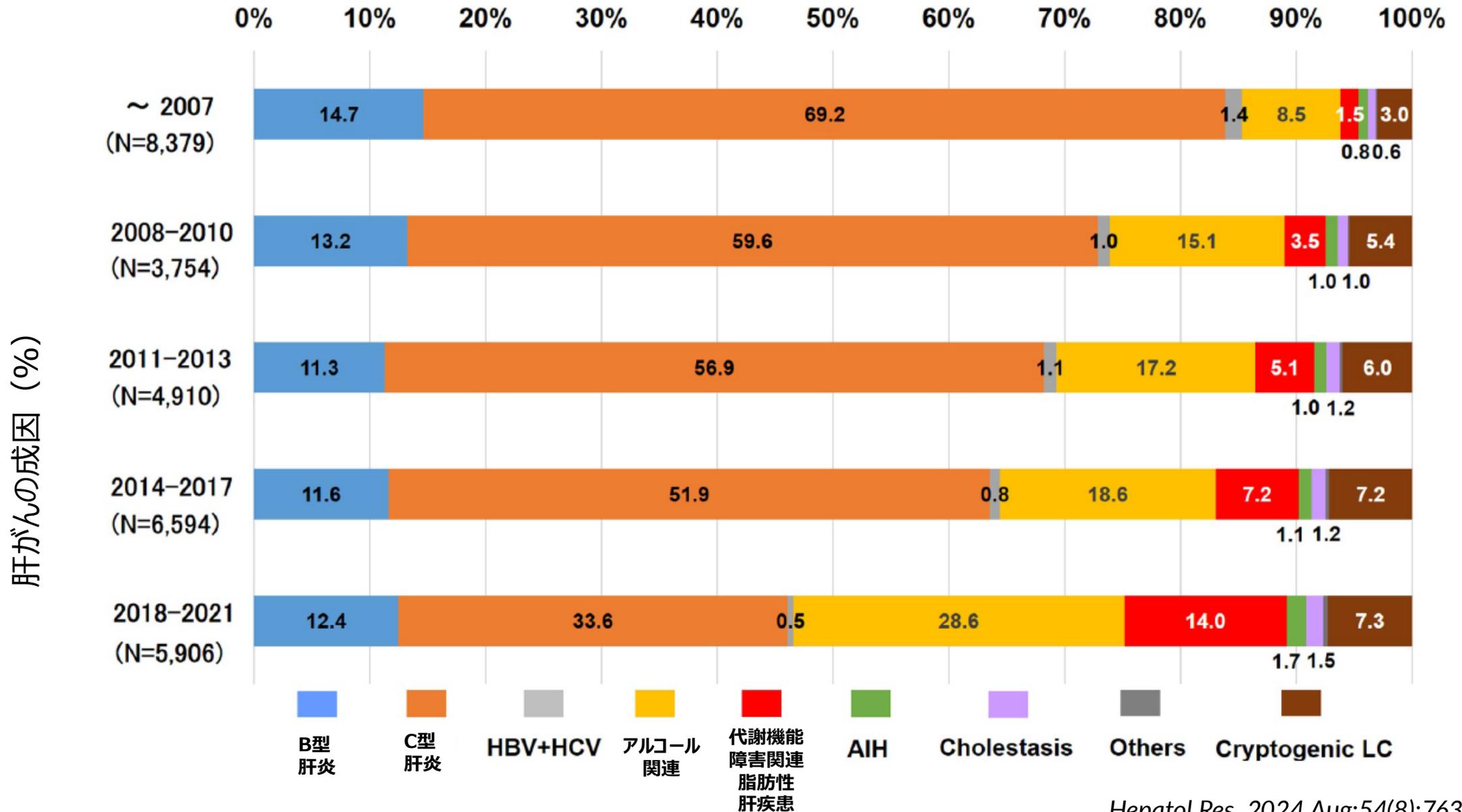


Stephen Lam Chan*, Hui-Chuan Sun*, Yang Xu*, Hongmei Zeng*, Hashem B El-Serag, Jeong Min Lee, Myron E Schwartz, Richard S Finn, Jinsil Seong, Xin Wei Wang, Valérie Paradis, Ghassan K Abou-Alfa, Lorenza Rimassa, Jia-Hong Kao, Bo-Heng Zhang, Josep M Llovet, Jordi Bruix, Terry Cheuk-Fung Yip, Vincent Wai-Sun Wong, Grace Lai-Hung Wong, Landon L Chan, Man-Qi Liu, Qiang Gao, Feng Shen, Robin Kate Kelley, Ann-Li Cheng, Masayuki Kurosaki, Hidenori Toyoda, Wei-Xia Chen, Takamichi Murakami, Ping Liang, Jessica Zucman-Rossi, Yasunori Minami, Shiro Miyayama, Kui Wang, Kwan Man, Kiyoshi Hasegawa, Qiu Li, Kaoru Tsuchiya, Li Xu, Valerie Chew, Pierce Chow, Yujin Hoshida, Amaia Lujambio, Irene Oi-Lin Ng, Michie Sakamoto, Young Nyun Park, Thomas Yau, Masatoshi Kudo, Jia Fan, Jian Zhou

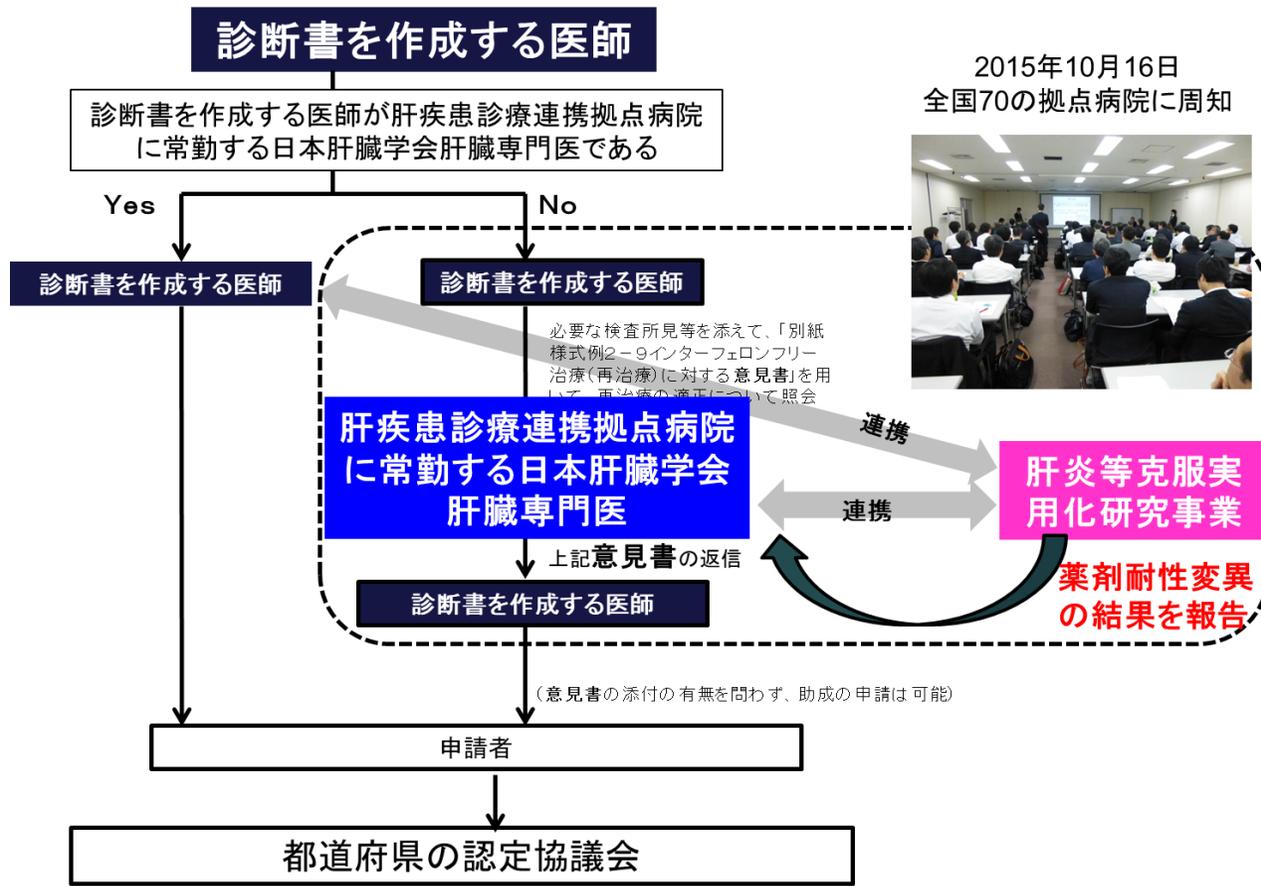
- 年齢調整罹患率を年2-5%減少させれば、25年で~1,730万例の肝がんを予防し、~1,510万人を救命
- **60%の肝がんは予防可能**
- **ウイルス性肝炎の治療は確立された予防策**

	Challenges	Goals	Strategies
<p>Strengthening viral hepatitis prevention, screening, and treatment</p>	<p>Universal HBV vaccination programmes have been disrupted in many countries due to lack of funding and the COVID-19 pandemic; universal screening for viral hepatitis remains uncommon in many regions; treatment gap for HBV and HCV exists in the community, especially for resource-limited countries</p>	<p>To achieve global hepatitis elimination goals by WHO; to prioritise funding for HBV vaccination programmes at the national level; to integrate HBV vaccination into national immunisation schedules; to ensure high screening rates of HBV and HCV according to the latest guidelines; to streamline the referral process to facilitate assessment for antiviral treatment with consideration of local resources</p>	<p>WHO, governments, NGOs, donors, and pharmaceutical companies must coordinate to ensure equitable access to timely birth-dose HBV vaccination; HBV vaccination legislation should be enacted in countries with a high incidence of HBV; health authorities should mandate at least once-in-a-lifetime universal HBV screening for all adults aged 18 and older; universal screening of HCV should be adopted in high-prevalence areas, as informed by local cost-effectiveness data; by leveraging primary care systems, community-based platforms, and risk-stratified digital intervention technologies, HBV and HCV prevention and treatment can be reinforced through targeted community engagement strategies; for areas without access to HBV DNA testing, antivirals should be commenced based on consistently abnormal alanine transaminase levels alone</p>
<p>Facilitating access to treatment</p>	<p>Access to treatment for HCV and HCC is limited mainly due to high cost and lack of cost-effectiveness</p>	<p>To introduce new concepts or models to improve access to therapy</p>	<p>Novel models of collaboration must be initiated by governments to negotiate with industry to establish voluntary licensing and/or centralised government negotiations to improve the affordability of drug treatments in low-income and middle-income countries; pricing of treatments should consider the overall clinical benefits (including efficacy, adverse events, and patient-reported outcomes); cost-effectiveness must be taken into consideration during the drug approval and pricing process</p>

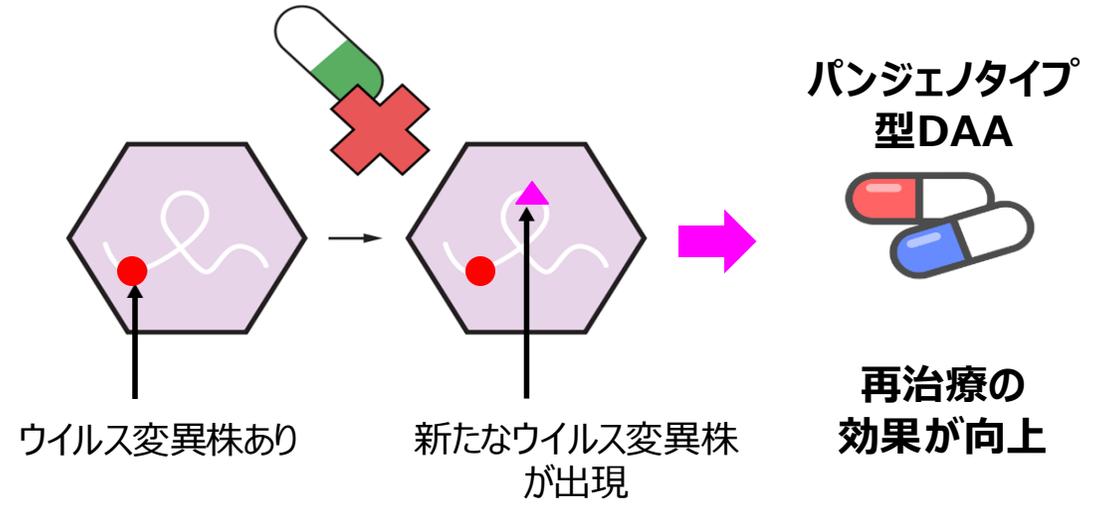
日本における肝がんの成因の年次変化



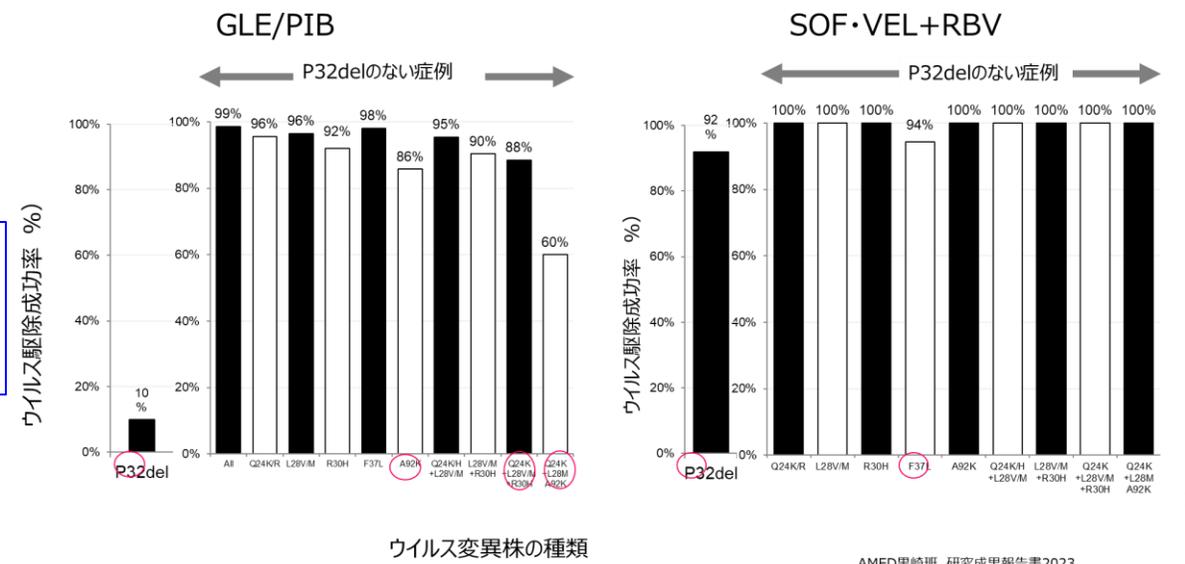
DAA再治療の有効性が高い薬剤の登場



2015年10月16日
全国70の拠点病院に周知



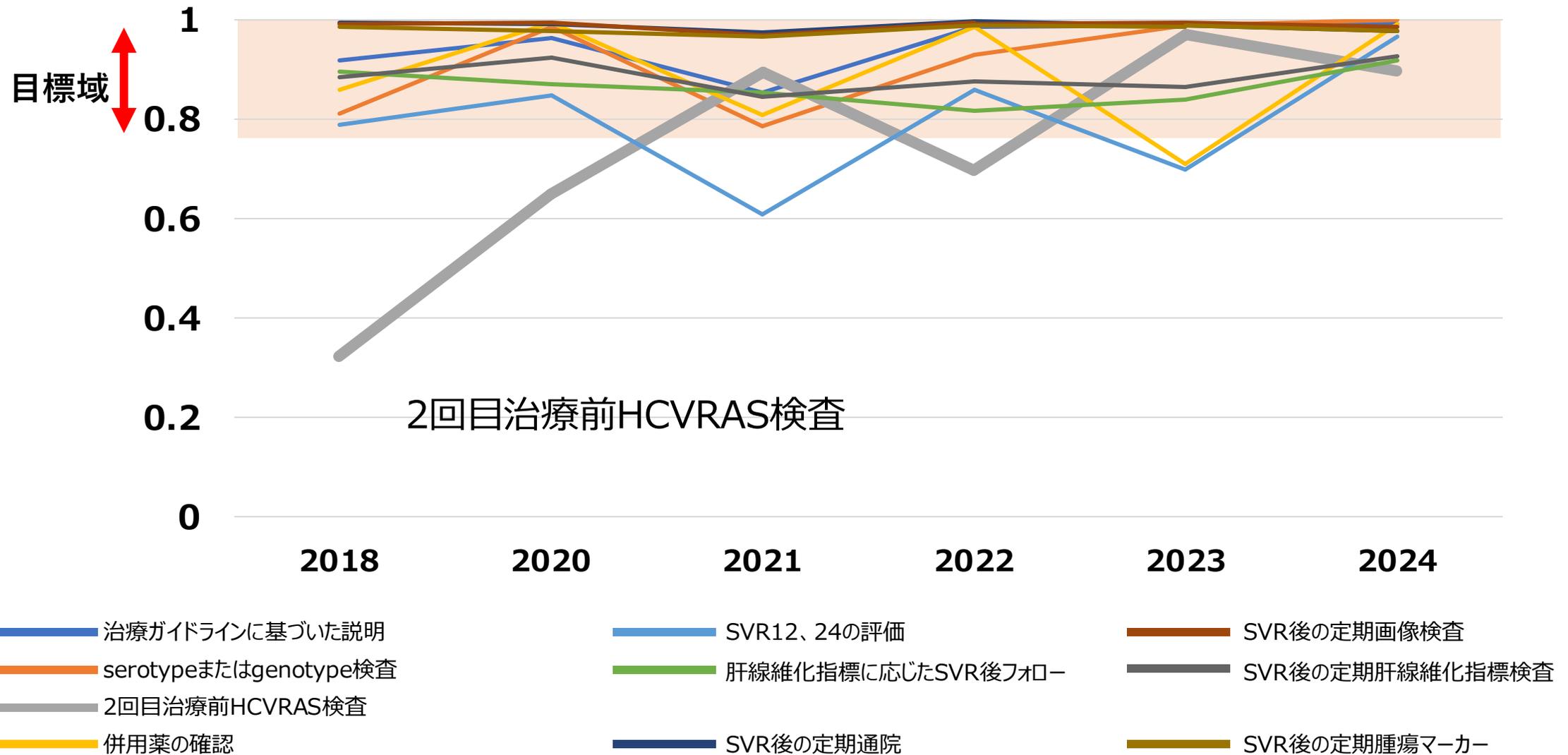
AMED Gt1b型 DAA治療不成功例に対する再治療の成績とウイルス変異株の影響



再治療では、薬剤耐性により成績が低下
→薬剤耐性に対応した適切な治療選択が必要

(H26-28年度、H29-R1年度 泉並木 R2-4年度 R5-7年度 黒崎雅之)

C型肝炎に関する指標値とその推移



レベトールカプセル 200mg の使用期限の取扱いについて

標記について、別添写しのとおり、各都道府県等衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたので、貴会会員への周知をお願いします。

平素より、厚生労働行政に御協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

今般、レベトールカプセル 200mg（成分名：リバビリン）については、製造販売業者である MSD 株式会社より、その製造を中止する方針が示されました。レベトールカプセル 200mg は、前治療歴を有する C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に用いる治療薬として、医療上の必要性が高く、C 型肝炎治療薬を有効に活用する観点から、製造販売業者より提出された報告書に基づき、特定ロットの有効期間を 3 年から 4 年に延長することは差し支えないものと判断し、下記のとおり御連絡いたします。各都道府県等におかれま

ロット No	印字されている使用期限 (有効期間 3 年のもの)	使用して差し支えない期限 (有効期間 1 年延長後)
P002H	2025. 03	2026. 03

Retreatment of DAA after initial DAA failure in hepatitis C

Nationwide Multicenter Study in Japan (n=330)



HCV patients with initial DAA failure



GLE/PIB Failure (n=117)

SOF/LDV Failure (n=213)

Retreatment Regimens

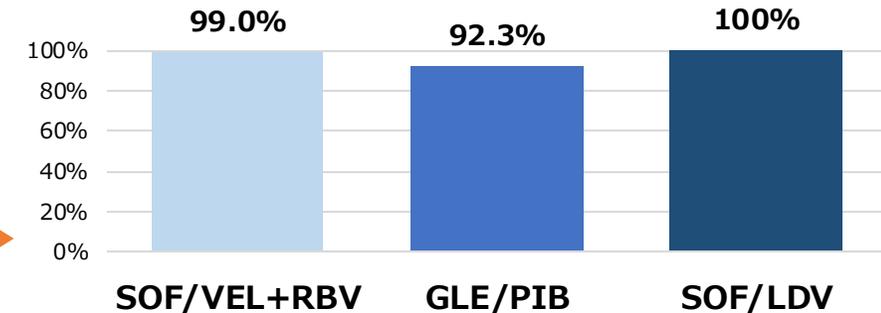
SOF/VEL + RBV (24weeks)

GLE/PIB (12 weeks)

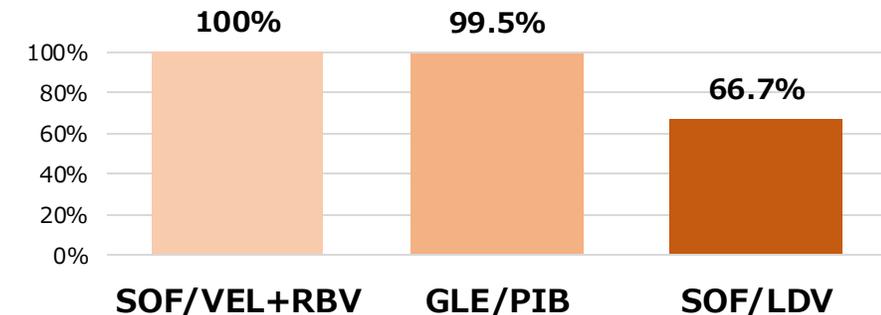
SOF/LDV (12 weeks)

Retreatment SVR12 Rates

Prior GLE/PIB Failure



Prior SOF/LDV Failure



Retreatment with SOF/VEL + RBV, GLE/PIB for 12 weeks, or SOF/LDV achieved high SVR12 rates effective viral eradication is feasible using currently available DAA regimens even after prior treatment failure.

図24 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(IFNフリーDAAによる
前治療不成功例)治療フローチャート

C型慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1} (IFNフリーDAA前治療不成功例)

<HCV排除不成功例の前治療>

1型^{※2,3}

- ・プロテアーゼ阻害剤＋NS5A阻害剤
(DCV/ASV, OBV/PTV, EBR/GZR, BCV/ DCV/ASV, GLE/PIB^{※4,5})
- ・NS5A阻害剤＋NS5B阻害剤
(SOF/LDV^{※6}, SOF/VEL^{※6}, SOF/VEL＋RBV^{※7})

- 1. SOF/VEL＋RBV 24週
- 2. GLE/PIB 12週 (P32欠失なし)

2型

- ・NS5B阻害剤＋リバビリン (SOF＋RBV)
- ・プロテアーゼ阻害剤＋NS5A阻害剤 (GLE/PIB^{※4,5})
- ・NS5A阻害剤＋NS5B阻害剤
(SOF/LDV^{※6}, SOF/VEL^{※6}, SOF/VEL＋RBV^{※7})

- ・GLE/PIB 12週
- ・SOF/VEL＋RBV 24週

※4 GLE/PIB治療期間が8週以下、かつ、ゲノタイプ2型またはゲノタイプ1b型でP32欠損変異が陰性の不成功例において、RBVの使用が困難な場合には、GLE/PIB（12週）も選択肢として考慮可能である。

また、ゲノタイプ1b型でP32欠損変異のあるDAA治療不成功例に対しては、RBVの使用が困難な場合には、SOF/LDV（12週間）による再治療も選択肢として考慮可能である。

ただし、エビデンスは限られており、その他の耐性変異の有無を含めて肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康・生活衛生局
がん・疾病対策課肝炎対策推進室長
(公 印 省 略)

「肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱いについて」の一部改正について

「肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い」新旧対照表 (2)

新	旧
<p>肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い</p> <p>健疾発第 0331003 号 平成 20 年 3 月 31 日</p> <p>最終一部改正 厚生肝発 1210 第 1 号 令和 7 年 12 月 10 日</p>	<p>肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い</p>

Pugh 分類 B 又は C の C 型非代償性肝硬変に対しては 1 回のみの助成とする。ただし、インターフェロンフリー治療歴のある者については、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医によってインターフェロンフリー治療薬を用いた再治療を行うことが適切であると判断される場合に限り、改めて助成の対象とすることができる。なお、再治療に前治療と同一の治療薬を用いる場合は、グレカプレビル・ピブレンタスビルの前治療 8 週、再治療 12 週とする療法に限る。また、2. (1) 及びペグインターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害薬による 3 剤併用療法に係る治療歴の有無を問わない。

Pugh 分類 B 又は C の C 型非代償性肝硬変に対しては 1 回のみの助成とする。ただし、インターフェロンフリー治療歴のある者については、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医によって他のインターフェロンフリー治療薬を用いた再治療を行うことが適切であると判断される場合に限り、改めて助成の対象とすることができる。なお、2. (1) 及びペグインターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害薬による 3 剤併用療法に係る治療歴の有無を問わない。

The screenshot shows the Tokyo Bureau of Public Health website. The main navigation bar includes categories like 'Health Creation & Policy', 'Medical Policy', 'Infectious Disease Control', etc. The article title is 'Hepatitis Treatment Special Promotion Project Regarding Maviret Combination Tablets for Retreatment'. The article text, highlighted in a blue box, states: 'Maviret combination tablets (general name: Glecaprevir and pibrentasvir combination agent) regarding, pre-treatment 8 weeks, re-treatment 12 weeks as the target of medical cost assistance.' The update date is December 19, 2025.

最終一部改正
厚生肝発 0616 第 2 号
令和 7 年 6 月 16 日

- HCV ゲノタイプ検査には保険適用がない
- 日常臨床ではセロタイプ（セログループ、群別、グルーピング）検査が繁用
 - HCV NS4 領域の特異抗原（C14-1、C14-2）を用いた抗原抗体反応
 - セロタイプ 1型（ゲノタイプ 1a・1b 相当）、2型（ゲノタイプ 2a・2b相当）に分類
 - 「判定保留」：両者に対する抗体価が 2 倍以内で差が認められない場合
 - 「判定不能」：両者に対する抗体が認められない場合
 - 「判定保留」・「判定不能」がゲノタイプ 3～6 型を意味するわけではない

【Recommendation】

- HCV セロタイプ検査において「判定保留」ないし「判定不能」という結果が得られた場合には、極力 HCV ゲノタイプ検査を行ってゲノタイプを決定する（グレード A）。
- それぞれのゲノタイプに応じた治療を行う（グレード A）。

本研究班におけるゲノタイプ測定

- 2019年～DAA治療不成功でゲノタイプ不明例での測定を開始
- 2024年～DAA初回治療例において、セロタイプが「判定保留」「判定不能」の場合に、本研究班でのゲノタイプ検査を開始

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」

慢性肝疾患の自然史を変える標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から

1. 世界的な肝細胞がんの疾病負荷を減らす

- ✓ Lancet Commissionの提言

2. 複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

- ✓ 治療薬選択、バイオマーカー、薬物療法と局所療法・切除

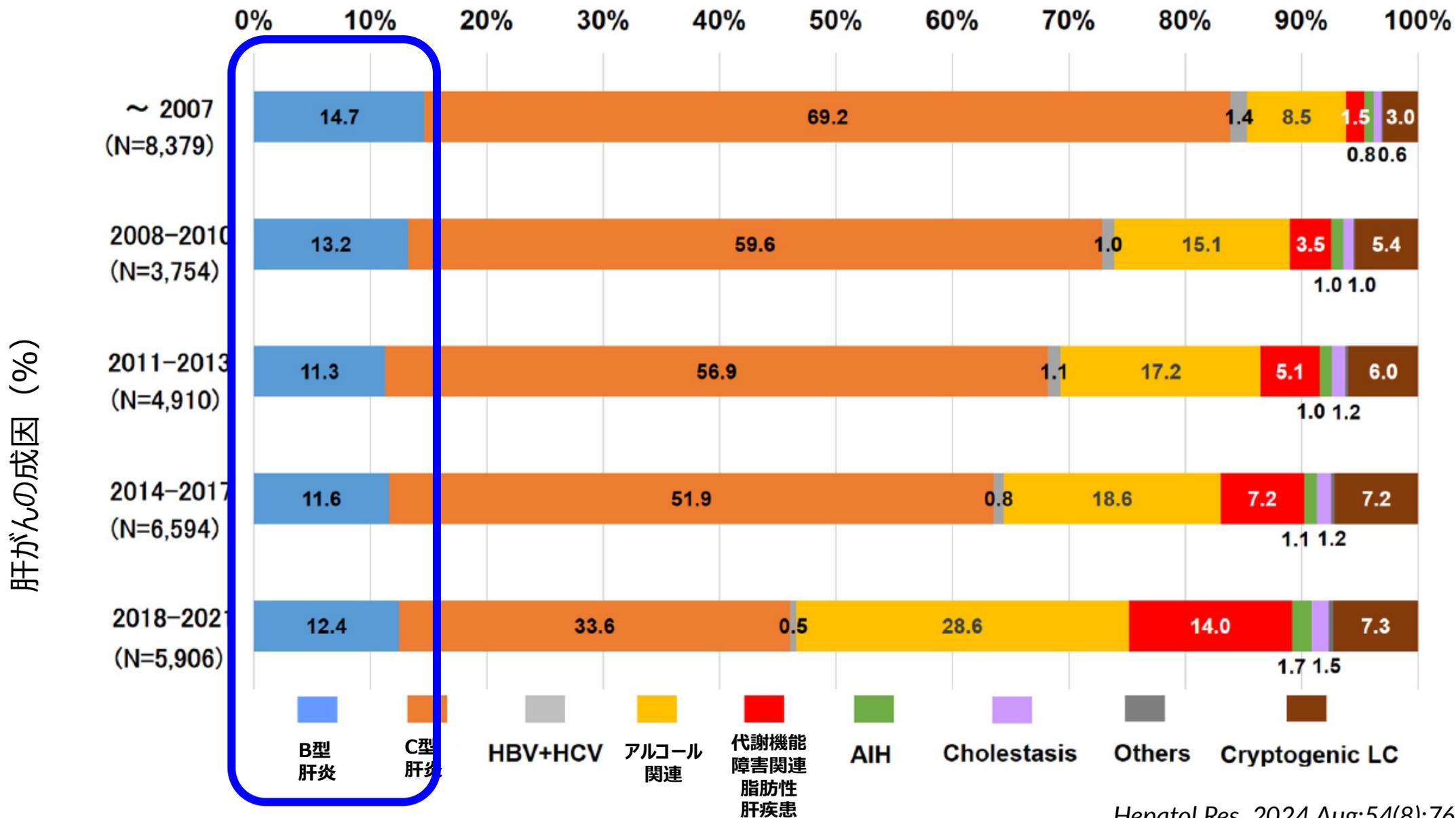
3. C型肝炎治療のFine tuning

- ✓ Special populationであるDAA治療不成功例

4. B型肝炎治療の新たな潮流

- ✓ Functional cureへの戦略、Post Functional cureの課題

日本における肝がんの成因の年次変化



長期目標

HBs 抗原消失

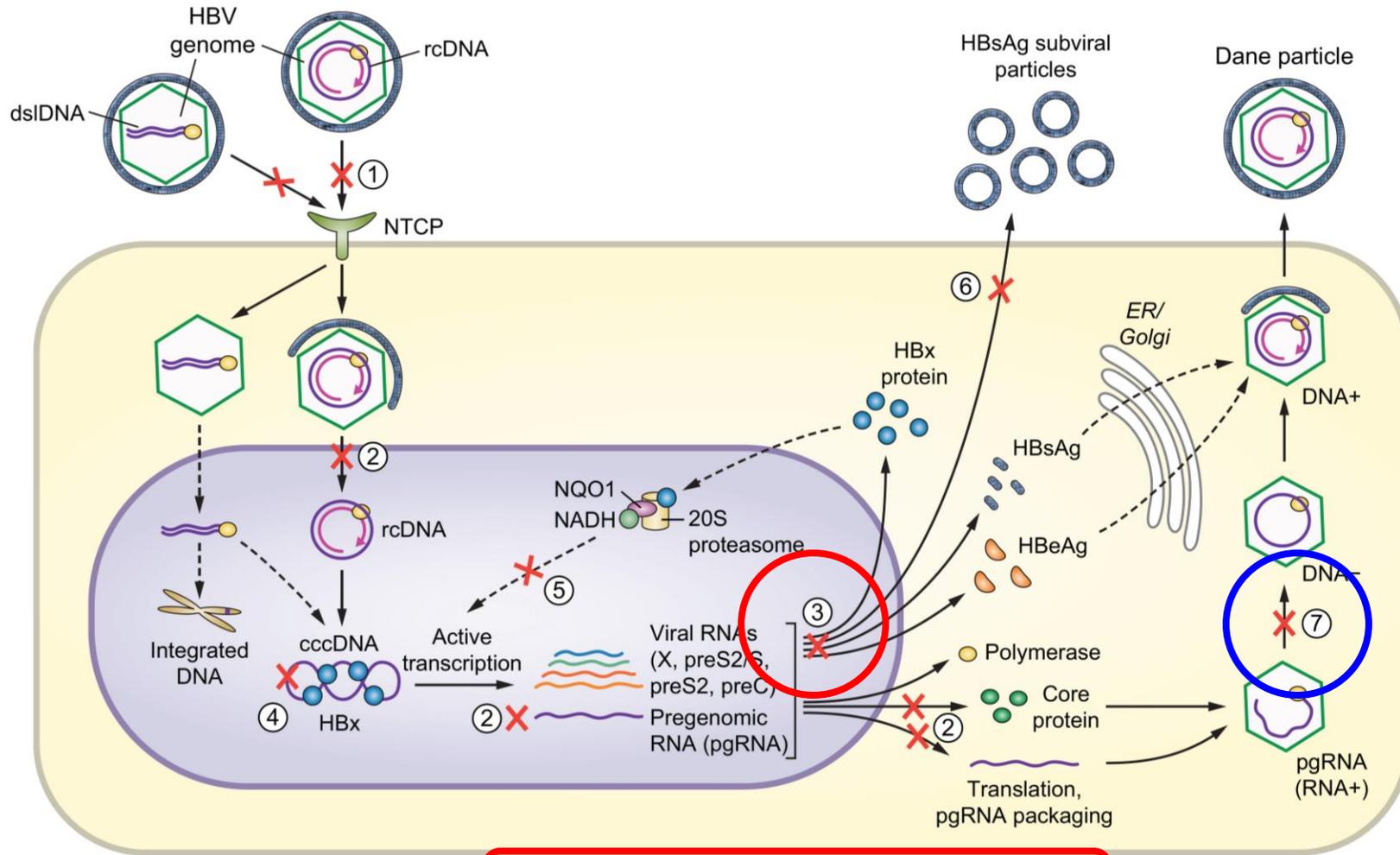
治療目標

- HBV 持続感染者に対する抗ウイルス治療の治療目標は、肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発症の抑止、およびそれによる生命予後ならびにQOL の改善である。
- この治療目標を達成するために最も有用なsurrogate markerはHBs抗原であり、抗ウイルス治療の長期目標はHBs抗原消失である。

HBV持続感染者における治療目標

項目	機能的「治癒」 Functional Cure	部分的な「治癒」
臨床病態	慢性肝炎からの HBs抗原消失	治療なしでの 非活動性キャリア
HBs抗原	陰性	陽性
HBs抗体	陽性／陰性	陰性
血清HBV DNA	検出されない	低値または 検出されない
肝内cccDNA	あり	あり
HBV DNA組み込み	あり	あり

B型肝炎治療薬の作用点



核酸アナログ

① **Entry inhibitors**
(Myrcludex B, CRV431)

② **CAMs**
(ABI-H0731, AB-423, AT-130, RO7049389, JBJ-561363379, AB-506, ABI-H2158, GLS4JHS, JNJ6379, JNJ0440, NVR-3778)

③ **siRNA, ASOs, RNA destabilizers, LNAs**
(ARC-520, ARB-1467, JNJ3989, RG7834, GSK3389404)

④ **cccDNA epigenetic modifiers** (HDACs, KDMs)
cccDNA destabilizers
cccDNA endonucleases
(ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas9)

⑤ **HBx inhibitors**
(Nitazoxanide, CRV-431)

⑥ **HBsAg release inhibitors**
NAPs (REP2139, REP2165)

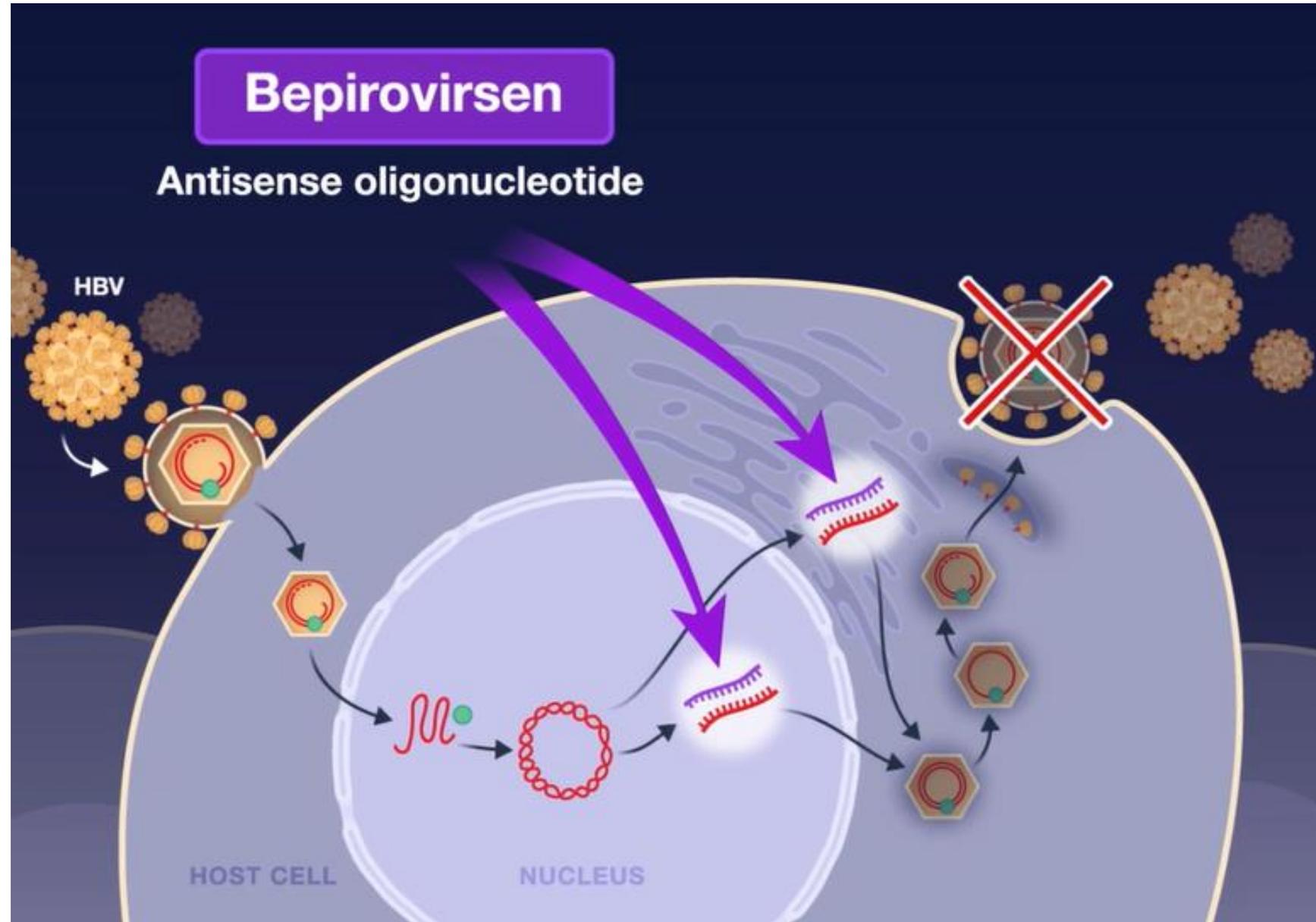
⑦ **NUCs or RNase H inhibitors**

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

M.-F. Yuen, S.-G. Lim, R. Plesniak, K. Tsuji, H.L.A. Janssen, C. Pojoga, A. Gadano, C.P. Popescu, T. Stepanova, T. Asselah, G. Diaconescu, H.J. Yim, J. Heo, E. Janczewska, A. Wong, N. Idriz, M. Imamura, G. Rizzardini, K. Takaguchi, P. Andreone, M. Arbune, J. Hou, S.J. Park, A. Vata, J. Cremer, R. Elston, T. Lukić, G. Quinn, L. Maynard, S. Kendrick, H. Plein, F. Campbell, M. Paff, and D. Theodore, for the B-Clear Study Group*

アンチセンス オリゴヌクレオチド

- ✓ 皮下投与
- ✓ 肝細胞（細胞質と核）の中で、B型肝炎ウイルスのRNAと結合
- ✓ RNAを切断して、ウイルスの複製を止める



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

M.-F. Yuen, S.-G. Lim, R. Plesniak, K. Tsuji, H.L.A. Janssen, C. Pojoga, A. Gadano, C.P. Popescu, T. Stepanova, T. Asselah, G. Diaconescu, H.J. Yim, J. Heo, E. Janczewska, A. Wong, N. Idriz, M. Imamura, G. Rizzardini, K. Takaguchi, P. Andreone, M. Arbune, J. Hou, S.J. Park, A. Vata, J. Cremer, R. Elston, T. Lukić, G. Quinn, L. Maynard, S. Kendrick, H. Plein, F. Campbell, M. Paff, and D. Theodore, for the B-Clear Study Group*

アンチセンス オリゴヌクレオチド

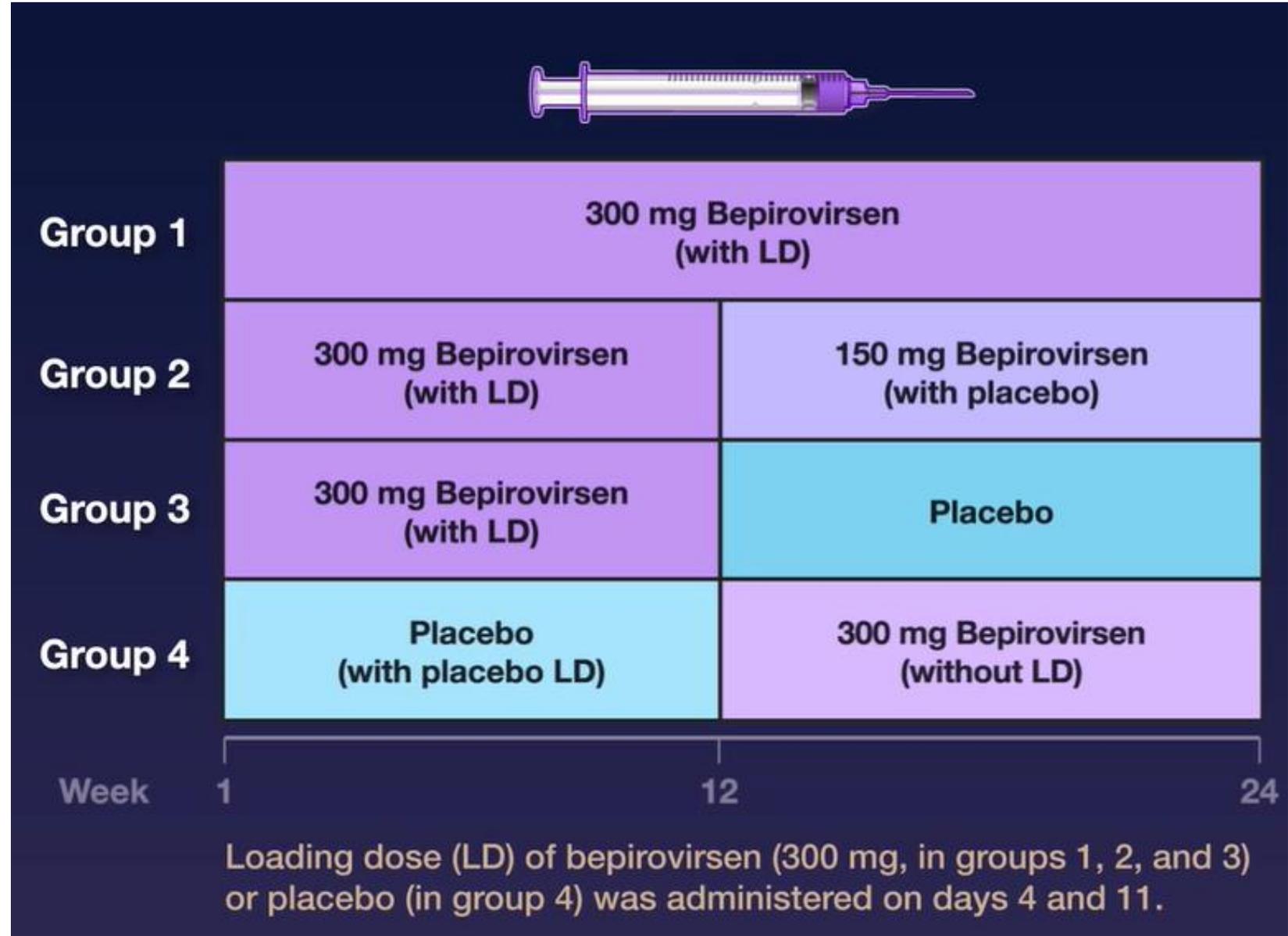
✓ 週に1回、皮下注射

Group1 : 300mg * 24週

Group2 : 300mg * 12週
→150mg * 12週

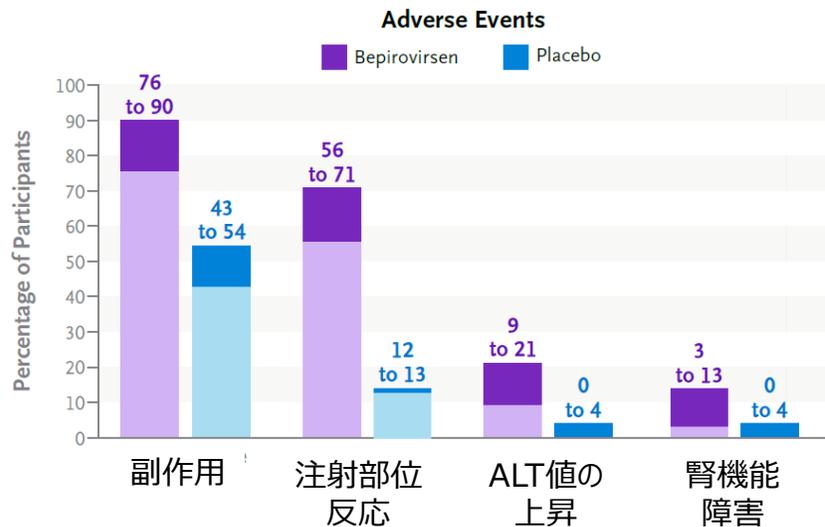
Group3 : 300mg * 12週

Group4 : 300mg * 12週

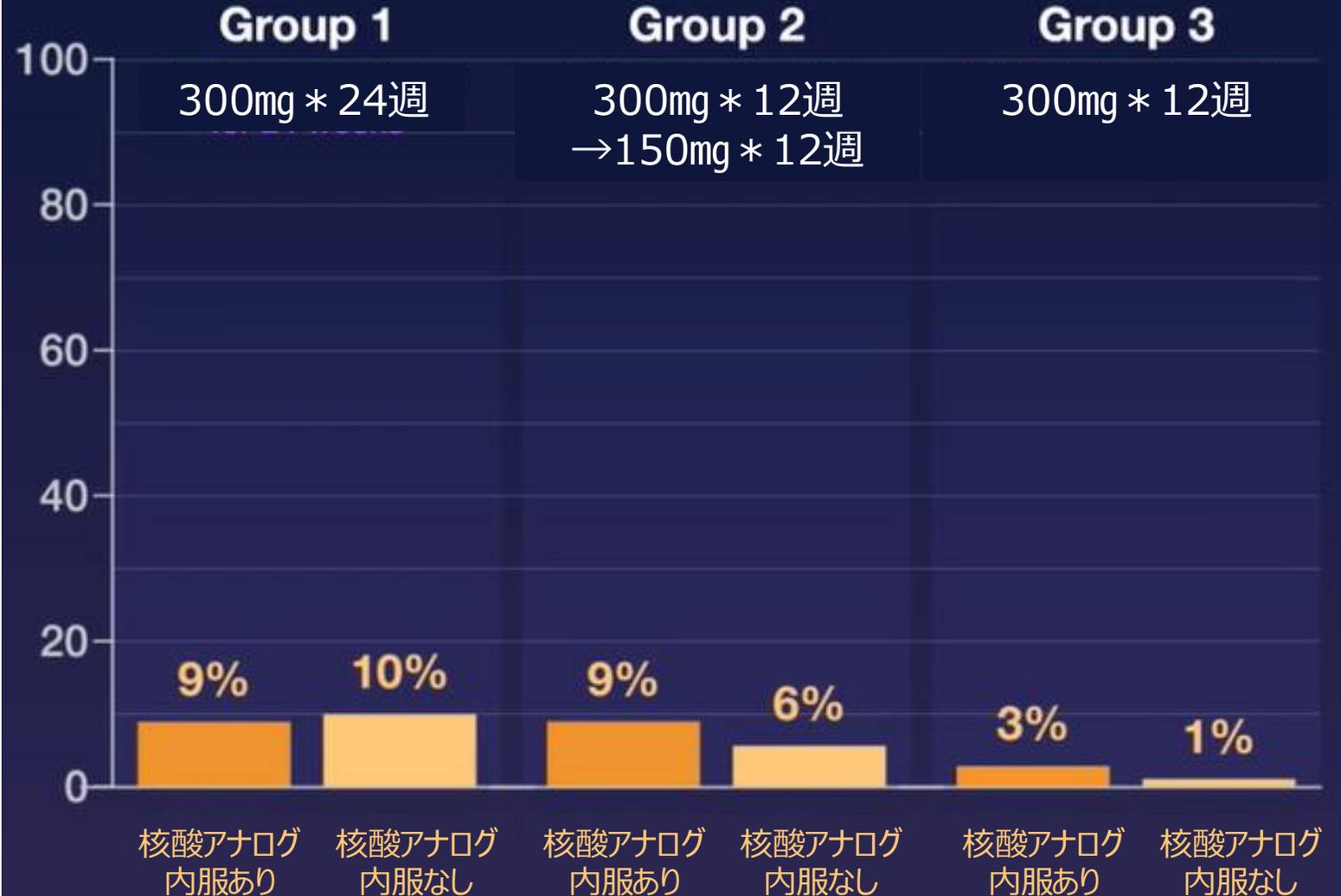


アンチセンス オリゴヌクレオチド

- ✓ 週に1回、300mgの皮下注射を24週間で、HBs抗原の陰性化が、約10%
- ✓ 副作用は注射部位の皮膚反応が56-71%



HBVDNAとHBs抗原の陰性化



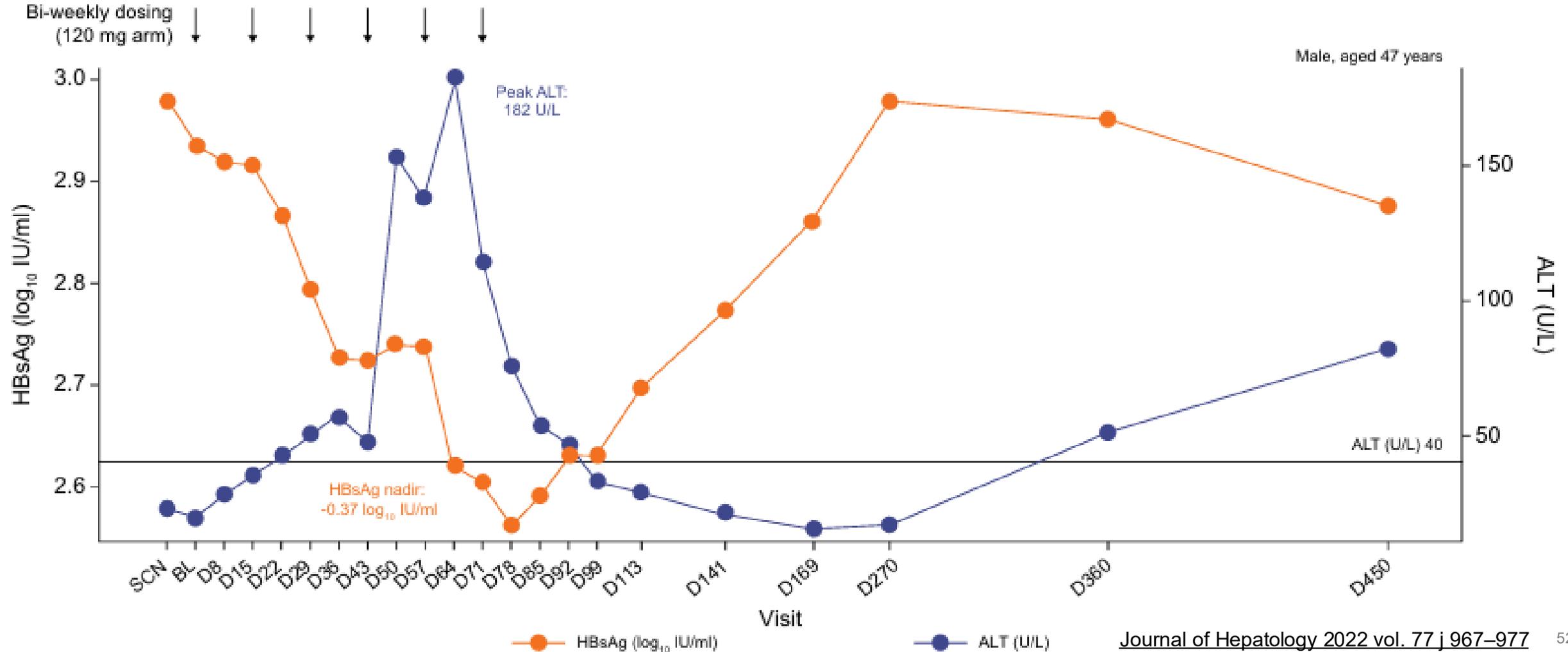


Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy

Man-Fung Yuen^{1*}, Jeong Heo², Hiromitsu Kumada³, Fumitaka Suzuki³, Yoshiyuki Suzuki⁴, Qing Xie⁵, Jidong Jia⁶, Yoshiyasu Karino⁷, Jinlin Hou⁸, Kazuaki Chayama^{9,10,11}, Michio Imamura¹², Judy Y. Lao-Tan¹³, Seng Gee Lim¹⁴, Yasuhito Tanaka^{15,1}, Wen Xie¹⁶, Jung-Hwan Yoon¹⁷, Zhongping Duan¹⁸, Masayuki Kurosaki¹⁹, Sung-Jae Park²⁰, Madaline Eternity Labio²¹, Rajneesh Kumar²², Young-Oh Kweon²³, Hyung Joon Yim²⁴, Yu Tao²⁵, Jennifer Cremer²⁶, Robert Elston²⁷, Matt Davies²⁸, Sharon Baptiste-Brown²⁹, Kelong Han³⁰, Fiona M. Campbell²⁷, Melanie Paff³¹, Dickens Theodore²⁶

Bepirovirsen治療後のALT一過性上昇（正常上限3倍以上）

- ✓ 核酸アナログ内服群 17%
- ✓ 核酸アナログなし群 41%

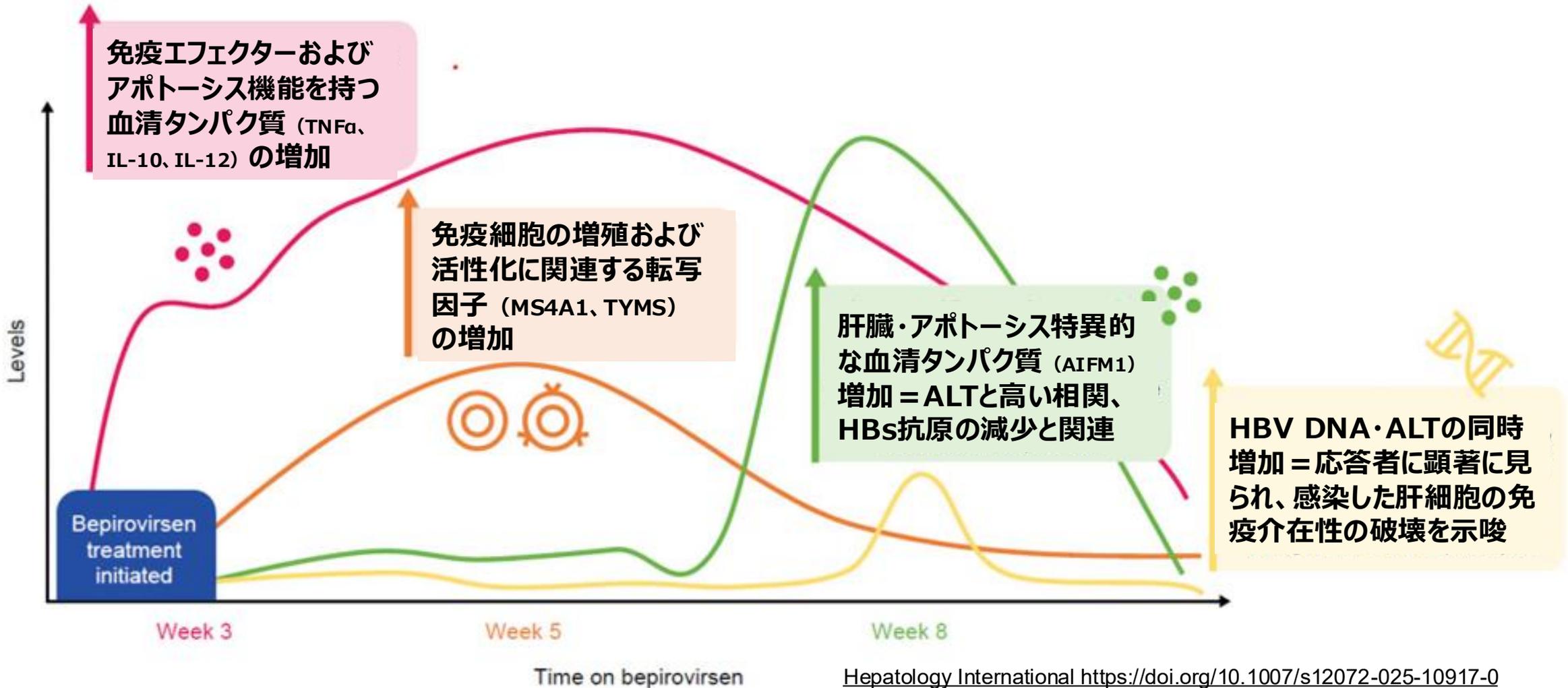




Immunomodulation by bepirovirsen may induce killing of infected hepatocytes (B-Together study)

Shilpy Joshi¹ · Johannes M. Freudenberg² · Jennifer M. Singh¹ · William T. Jordan² · Leigh Felton³ · Susan Dixon³ · Melanie Paff⁴ · Dickens Theodore⁵ · Jill Walker⁶

Bepirovirsen治療に伴う 免疫および肝臓関連バイオマーカーの 時間的变化



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

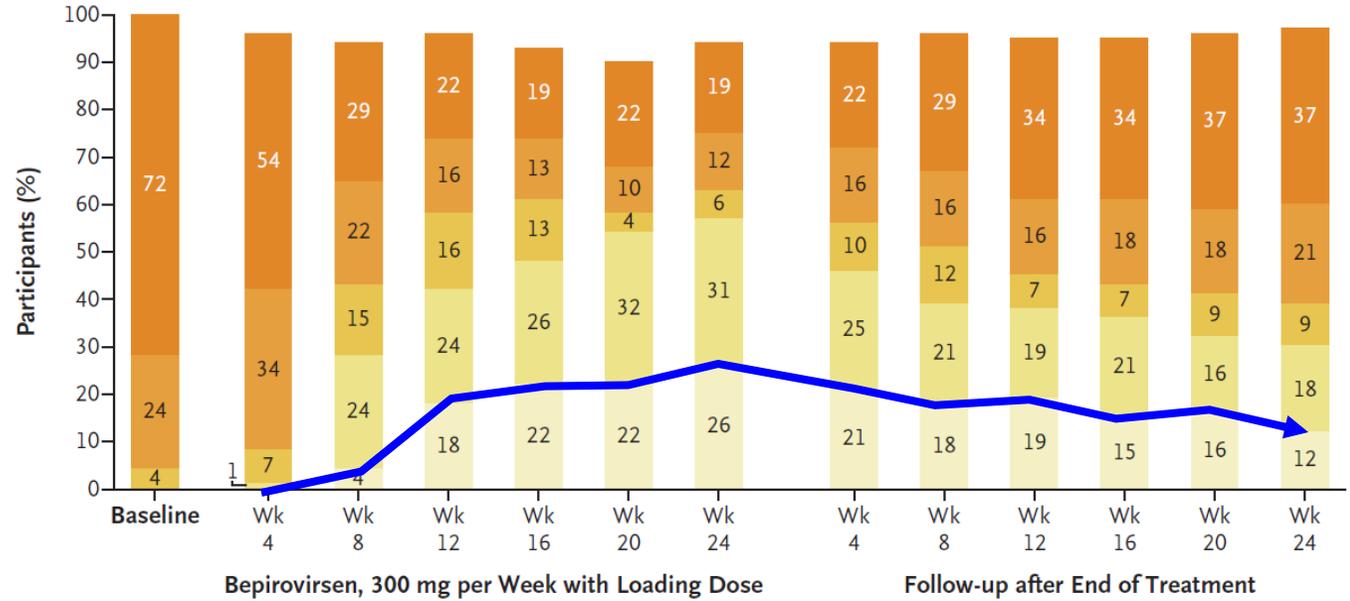
M.-F. Yuen, S.-G. Lim, R. Plesniak, K. Tsuji, H.L.A. Janssen, C. Pojoga, A. Gadano, C.P. Popescu, T. Stepanova, T. Asselah, G. Diaconescu, H.J. Yim, J. Heo, E. Janczewska, A. Wong, N. Idriz, M. Imamura, G. Rizzardini, K. Takaguchi, P. Andreone, M. Arbune, J. Hou, S.J. Park, A. Vata, J. Cremer, R. Elston, T. Lukić, G. Quinn, L. Maynard, S. Kendrick, H. Plein, F. Campbell, M. Paff, and D. Theodore, for the B-Clear Study Group*

治療終了時から 治療終了24週後までに HBsAg陰性化率が低下 (再燃)

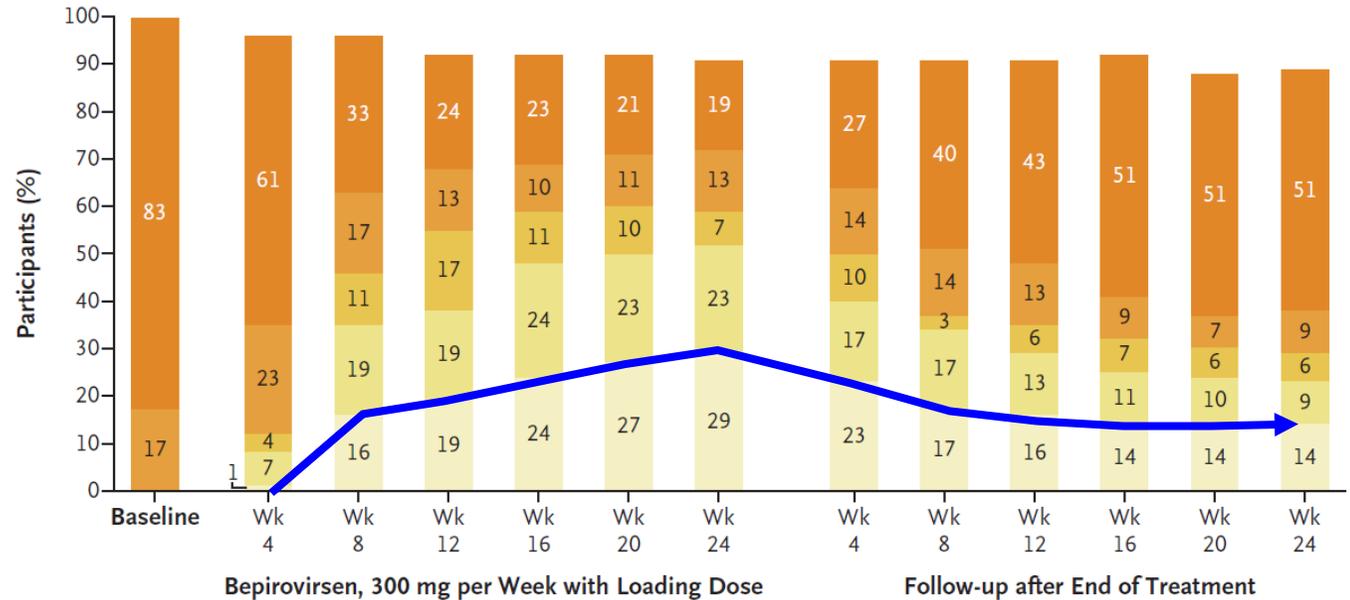
- ✓ 核酸アナログ内服 26%→12%
- ✓ 核酸アナログなし 29%→14%

HBsAg Category: 0 to <0.05 IU/ml ≥0.05 to <10 IU/ml ≥10 to <100 IU/ml ≥100 to <1000 IU/ml ≥1000 IU/ml

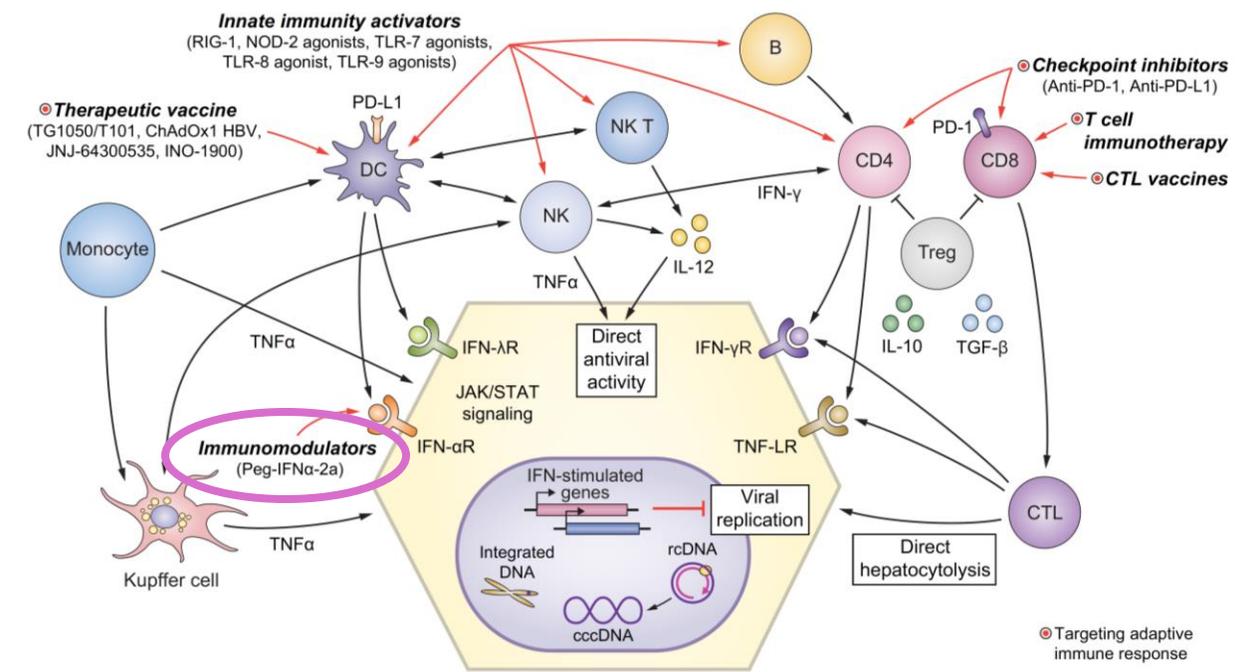
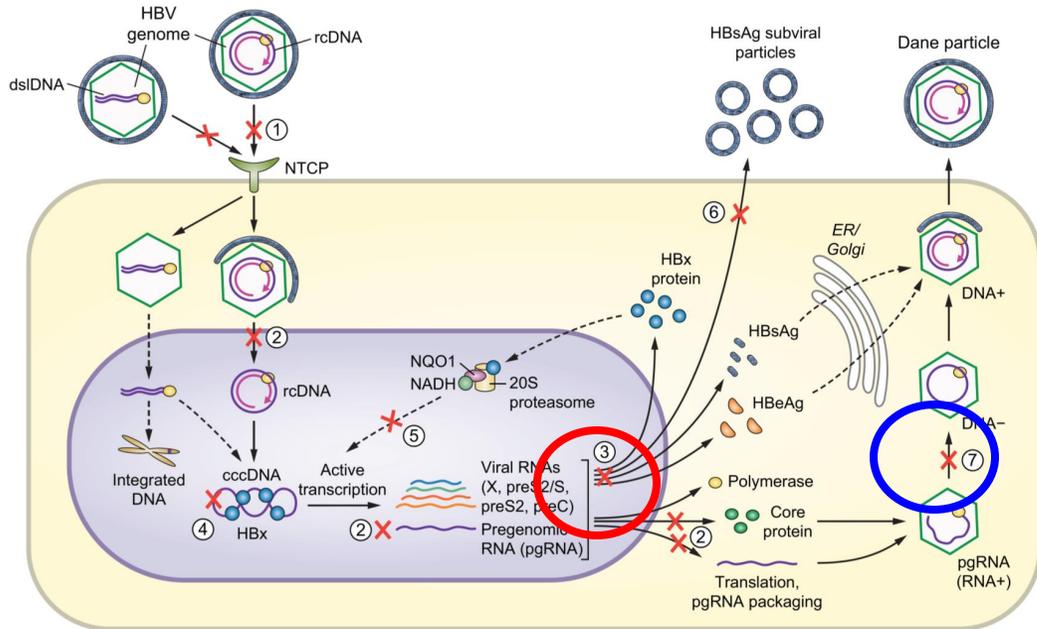
A Receiving NA Therapy (N=68)



B Not Receiving NA Therapy (N=70)



B型肝炎治療の将来像とは？



- ① **Entry inhibitors** (Myrcludex B, CRV431)
- ② **CAMs** (ABI-H0731, AB-423, AT-130, RO7049389, JBJ-561363379, AB-506, ABI-H2158, GLS4JHS, JNJ6379, JNJ0440, NVR-3778)
- ③ **siRNA, ASOs, RNA destabilizers, LNAs** (ARC-520, ARB-1467, JNJ3989, RG7834, GSK3389404)
- ④ **cccDNA epigenetic modifiers** (HDACs, KDMs) **cccDNA destabilizers** **cccDNA endonucleases** (ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas9)
- ⑤ **HBx inhibitors** (Nitazoxanide, CRV-431)
- ⑥ **HBsAg release inhibitors** **NAPs** (REP2139, REP2165)
- ⑦ **NUCs or RNase H inhibitors**

Replication inhibition

- Entry inhibitors
- NUC
- CAM

+

HBsAg reduction

- siRNA/ASO
- NAP/STOP

+

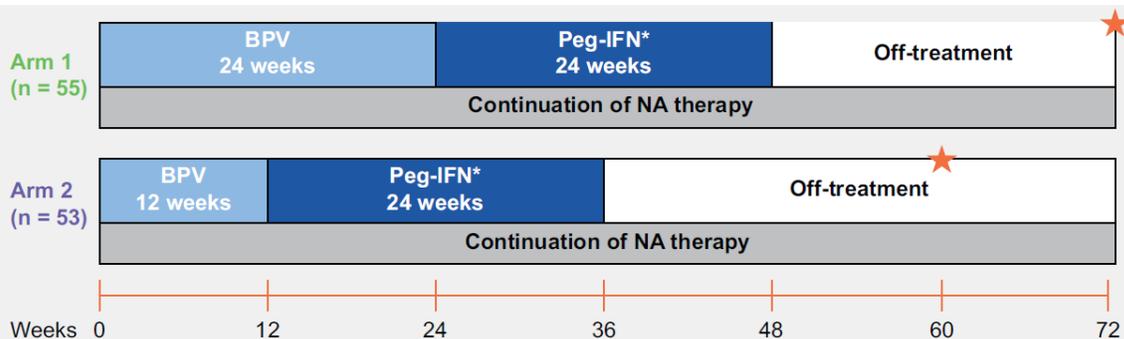
Immune stimulation

- TLR7/8 agonists
- Anti-PD-1/anti-PD-L1
- B/T cell vaccines
- IFN

Bepirovirsen後にペグインターフェロン (Peg-IFN) を24週逐次的に追加するB-Together試験では、Bepirovirsen単独でこれまでに認められていた再発率が低下する可能性が示唆される (B-Clear試験との間接比較)

Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B

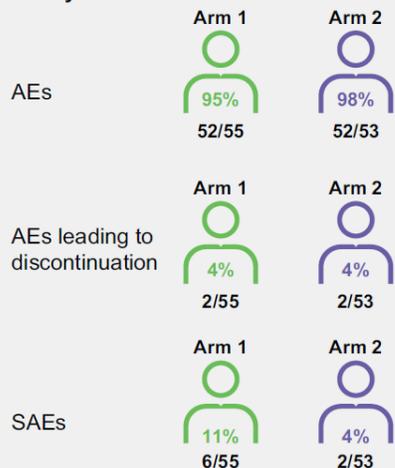
Maria Buti^{1,4*}, Jeong Heo^{2,3,4,7}, Yasuhiro Tanaka⁴, Pietro Andreone^{5,6}, Masanori Atsukawa⁷, Joaquin Cabezas^{8,9}, Eric Chak¹⁰, Carla S. Coffin¹¹, Kei Fujiwara¹², Natalya Gankina¹³, Stuart C. Gordon¹⁴, Ewa Janczewska¹⁵, Atsumasa Komori¹⁶, Pietro Lampertico^{17,18}, Stuart McPherson¹⁹, Vyacheslav Morozov²⁰, Robert Plesniak²¹, Sébastien Poulin²², Pablo Ryan²³, Olga Sagalova²⁴, Guoping Sheng²⁵, Natalya Voloshina²⁶, Qing Xie²⁷, Hyung Joon Yim²⁸, Susan Dixon²⁹, Melanie Pfaff³⁰, Leigh Felton³⁰, Maximilian Lee³⁰, Thomas Greene³⁰, Jessica Lim³⁰, Divya Lakshminarayanan³⁰, Grant McGonagle²⁹, Helene Plein²⁹, Amir S. Youssef³⁰, Rob Elston³¹, Stuart Kendrick³¹, Dickens Theodore³²



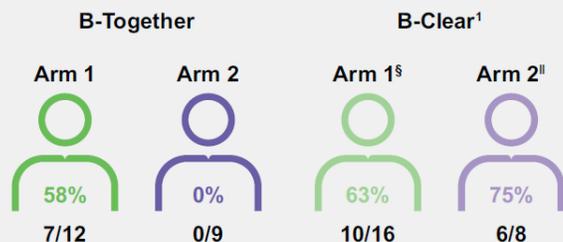
Objectives

Investigate if sequential BPV and Peg-IFN therapy could improve BPV response rates and reduce relapses

Safety



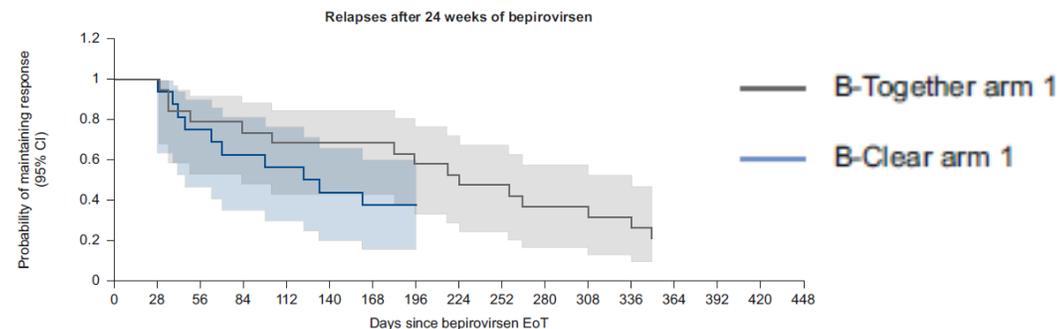
Relapse[†] rates (between trial comparison)



Relapses 24 weeks after EoT in each trial

BPV + Peg-IFN sequential treatment appeared to reduce relapse rates vs BPV alone

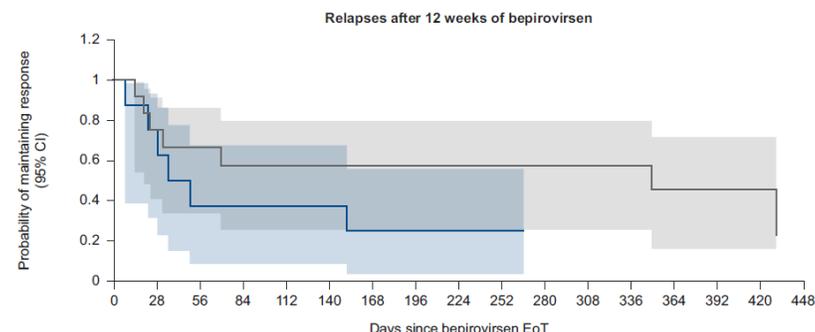
A



N [†] at risk	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	420	448
B-Together, arm 1, n	19	19	15	14	13	13	13	11	10	9	7	7	6	0			
B-Clear, arm 1, n	16	16	12	10	9	7	6	0									



B



N [†] at risk	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	420	448
B-Together, arm 2, n	12	9	7	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	0
B-Clear, arm 3, n	8	6	3	3	3	3	2	2	2	2	0						



Risk of hepatic decompensation but not hepatocellular carcinoma decreases over time in patients with hepatitis B surface antigen loss

Terry Cheuk-Fung Yip^{1,2,3}, Vincent Wai-Sun Wong^{1,2,3}, Mandy Sze-Man Lai^{1,2}, Jimmy Che-To Lai^{1,2,3}, Vicki Wing-Ki Hui^{1,2}, Lilian Yan Liang^{1,2}, Yee-Kit Tse^{1,2,3}, Henry Lik-Yuen Chan^{2,4,5}, Grace Lai-Hung Wong^{1,2,3*}

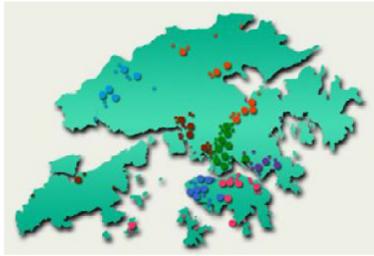
海外データ

HBs抗原陰性化

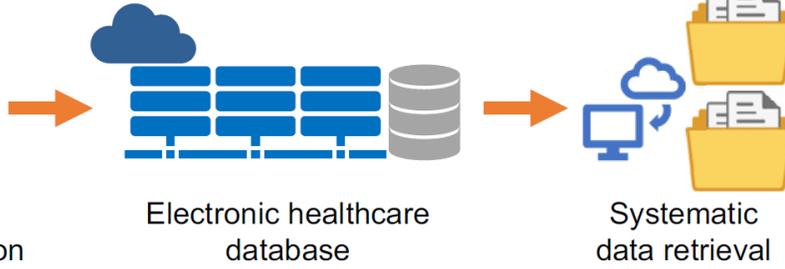
- ✓ 7年以降で非代償化が抑制される
- ✓ 12年後でもHCCリスクは低下しない

Setting & Patients

Electronic healthcare database in Hong Kong managed by Hospital Authority



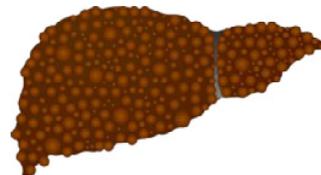
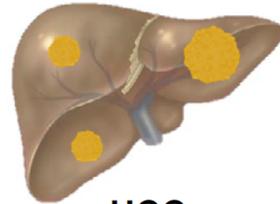
Coverage of ≈80% of population



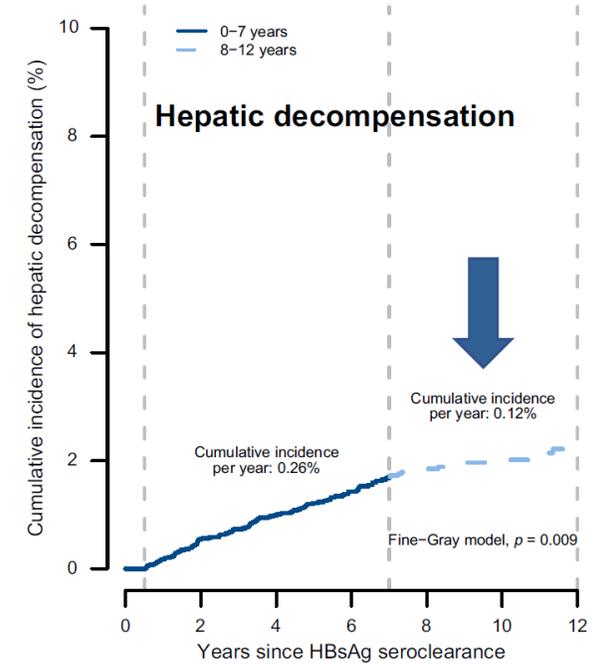
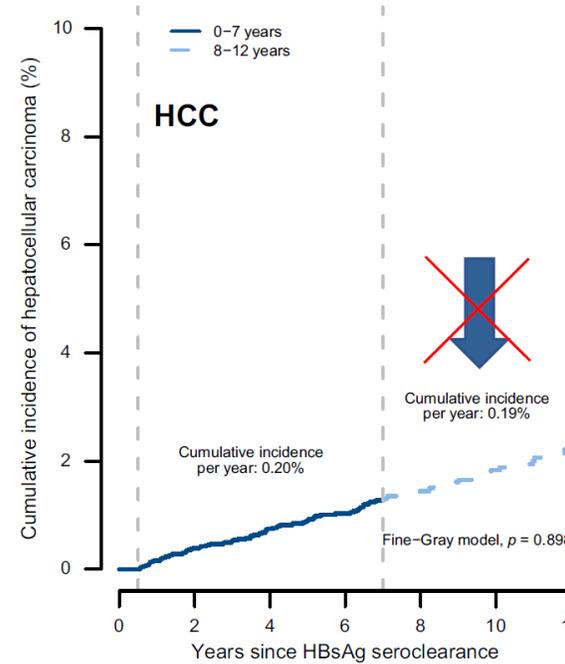
Population and clinical endpoints



Chronic hepatitis B patients with HBsAg loss between Jan 2000 and Dec 2020 (N >9,600)



Results



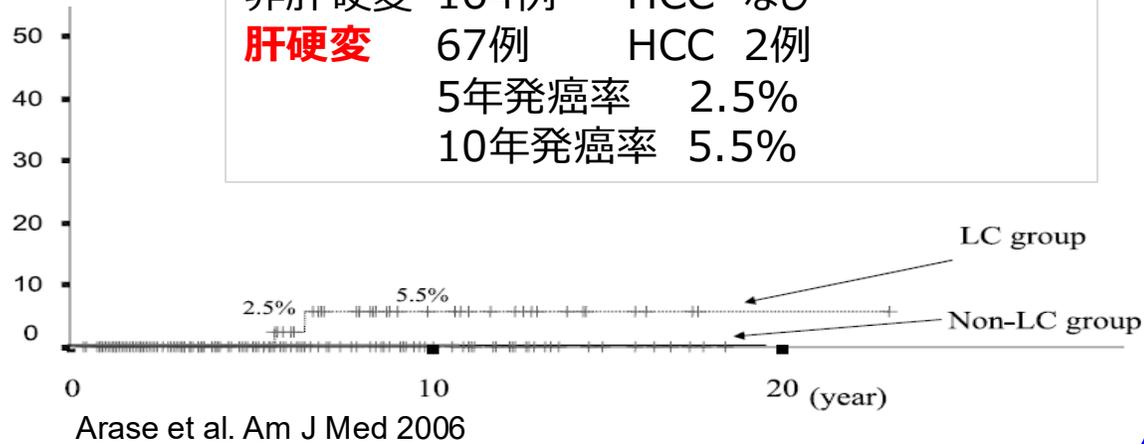
Conclusion

HCC risk did not decrease over 12 years in a Hong Kong territory-wide cohort of patients who achieved HBsAg seroclearance, whereas the risk of hepatic decompensation decreases after 7 years of HBsAg loss

HBs抗原陰性化例からの発癌

Japan

非肝硬変 164例 HCC なし
肝硬変 67例 HCC 2例
 5年発癌率 2.5%
 10年発癌率 5.5%



Taiwan

TABLE 2. Demographic Data of 9 HBsAg-Clearance Patients Who Underwent Resection for HCC

Patient	Age (yr)	Sex	Tumor Size/Location	Operation Method	Cirrhosis	Tissue HBsAg Staining (T/N)	Serum HBV DNA	Follow-up/Status
1	51	M	2.5 cm/LL	Segmentectomy	Yes	N/N	N	2 months/Alive
2	64	M	2.5 cm/LL	Wedge resection	Yes	P/P	P	77 months/Alive
3	85	M	3.5 cm/RL	Subsegmentectomy	No	N/N	P*	14 months/Alive
4	49	M	1.5 cm/RL	Subsegmentectomy	No	N/N	N	36 months/Alive
5	55	M	2 cm/RL	Wedge resection	Yes	P/N	P	73 months/Alive
6	62	M	9 cm/RL	Right lobectomy	Yes	N/N	N	20 months/Expired
7	69	M	4.5 cm/RL	Subsegmentectomy	Yes	N/N	N	26 months/Expired
8	61	M	4.8 cm/RL	Bisegmentectomy	Yes	P/P	P	31 months/Expired
9	57	M	2.7 cm/LL	Segmentectomy	Yes	N/N	N	90 months/Alive

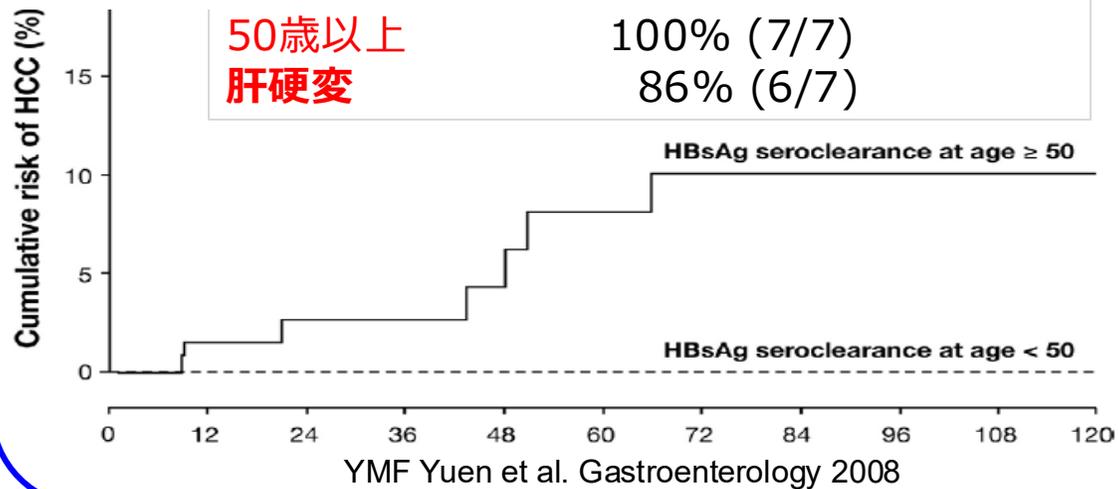
Abbreviations: RL, right lobe of liver; LL, left lobe of liver; T, tumor part of liver; N, nontumor part of liver; P, positive; N, negative.
 *HBV DNA was also detectable by PCR in his tumor tissue.

45歳以上 100% (9/9)
肝硬変 78% (7/9)

Huo et al. Hepatology 1998

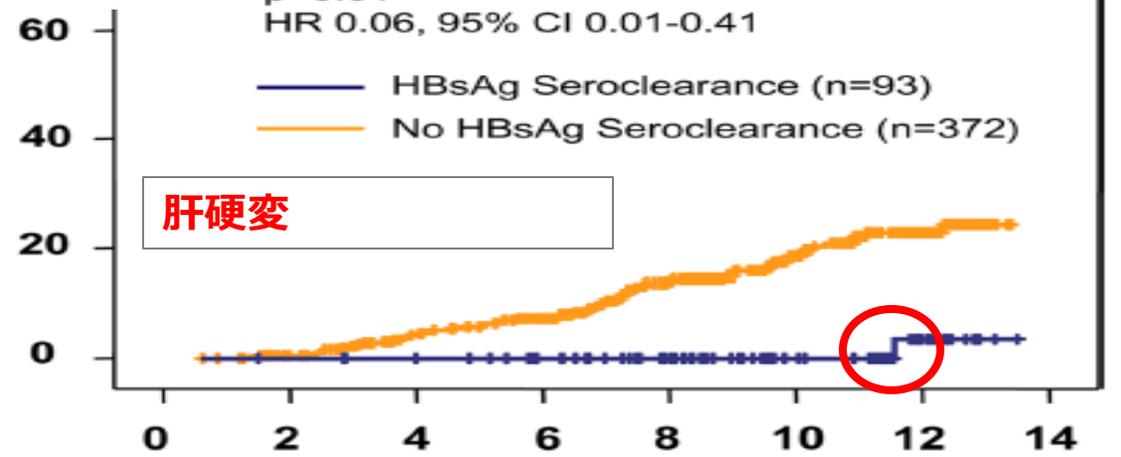
Hong Kong

50歳以上 100% (7/7)
肝硬変 86% (6/7)



Korea

p<0.01
 HR 0.06, 95% CI 0.01-0.41



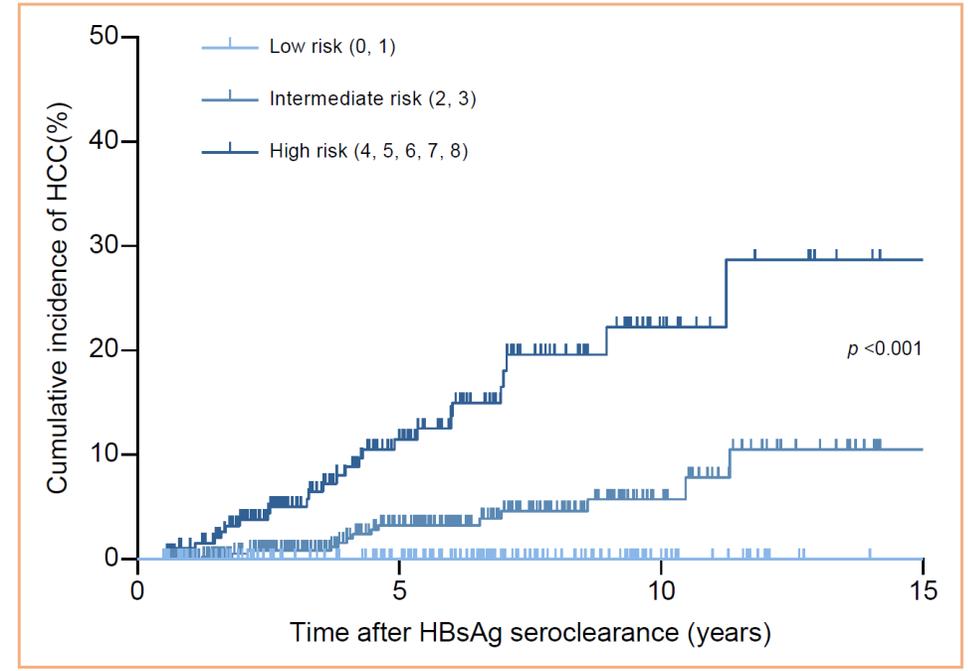
A risk prediction model for hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance

Hyun Yang^{1,2}, Si Hyun Bae^{1,2}, Heechul Nam^{1,2}, Hae Lim Lee^{1,2}, Sung Won Lee^{1,2}, Sun Hong Yoo^{1,2}, Myeong Jun Song^{1,2}, Jung Hyun Kwon^{1,2}, Soon Woo Nam^{1,2}, Jong Young Choi^{1,2}, Seung Kew Yoon^{1,2}, Jeong Won Jang^{1,2,*}

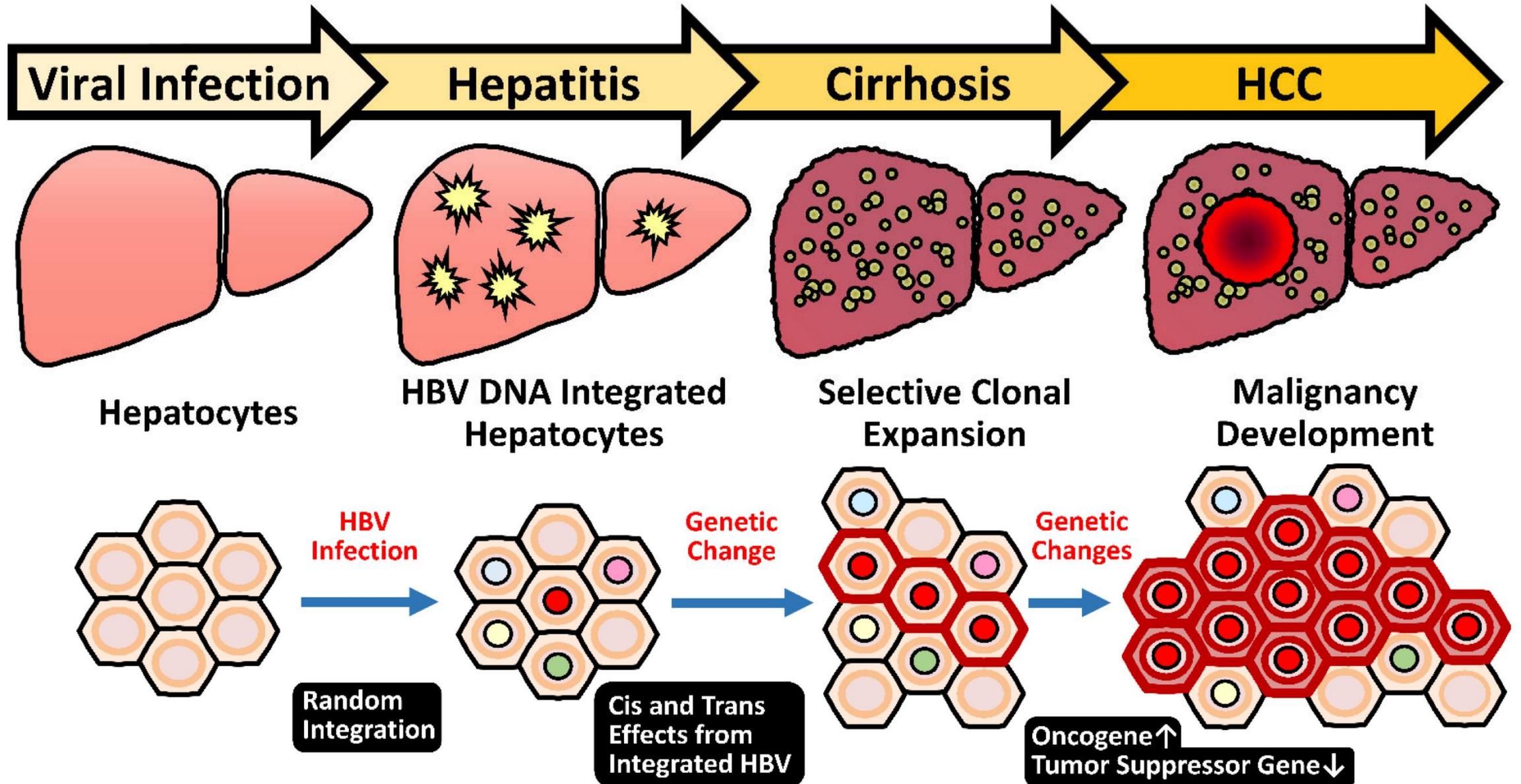
- HBs抗原陰性化後の発がんリスク
 - 年齢、肝硬変、HCC家族歴、飲酒
 - 4因子によるリスクスコア (韓国)



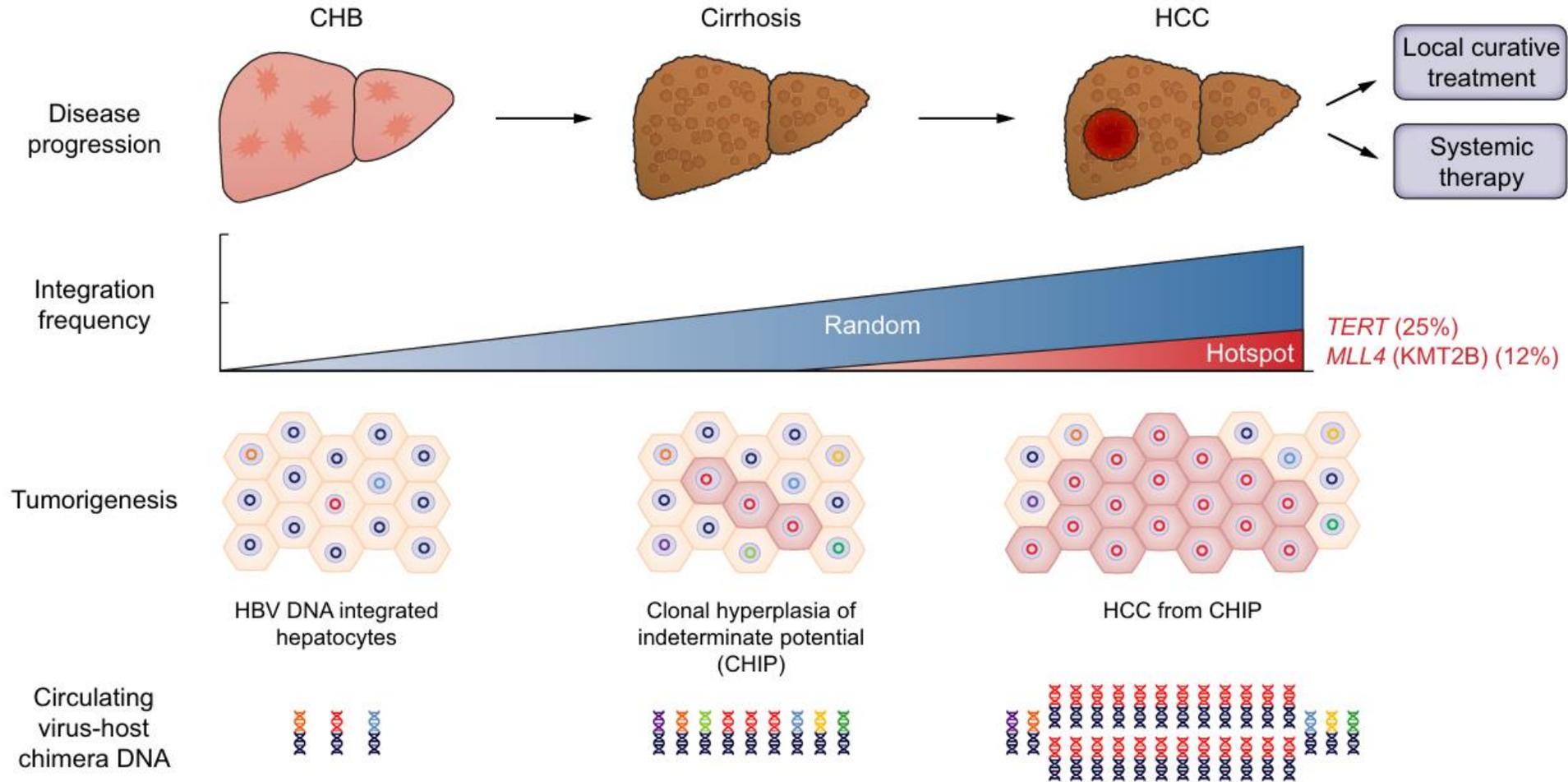
	Risk score
Age (10-year increment)	
<40	0
≥40, <50	1
≥50, <60	2
≥60	3
Cirrhosis	
No	0
Yes	2
Family history of HCC	
No	0
Yes	1
More than moderate drinking	
No	0
Yes	2



B型肝炎の発がん機序：①炎症・線維化、②背景肝へのHBV integration



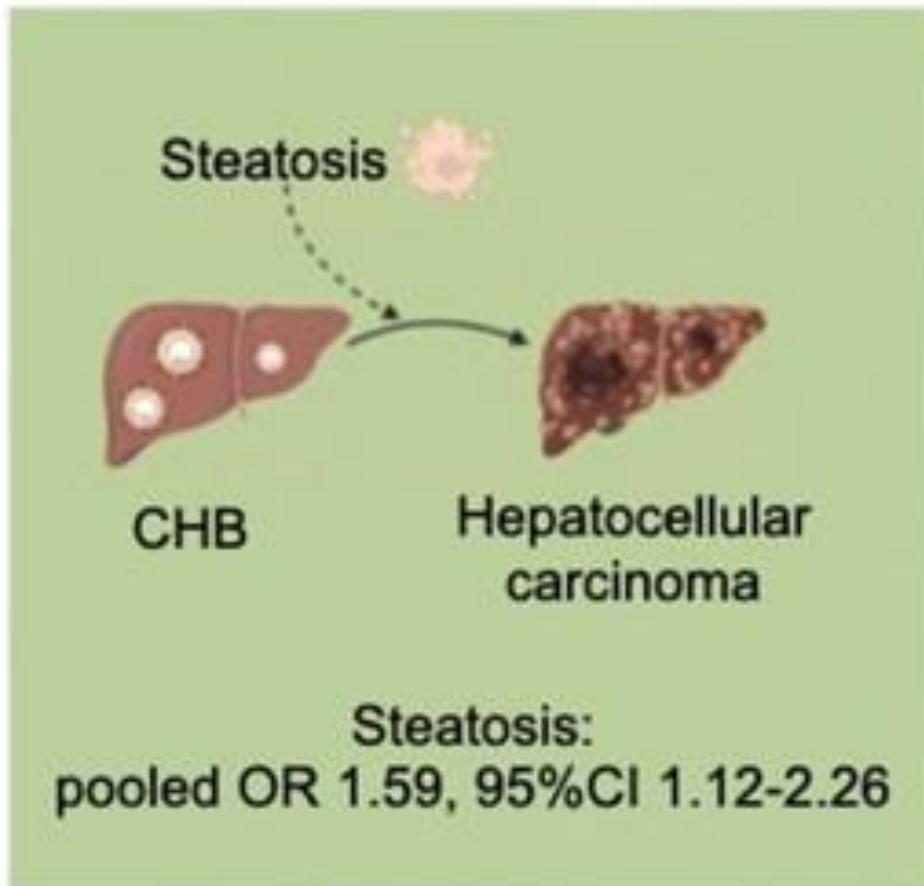
HBV DNA integrationは感染初期に頻繁に発生、HCCの発生を促進する



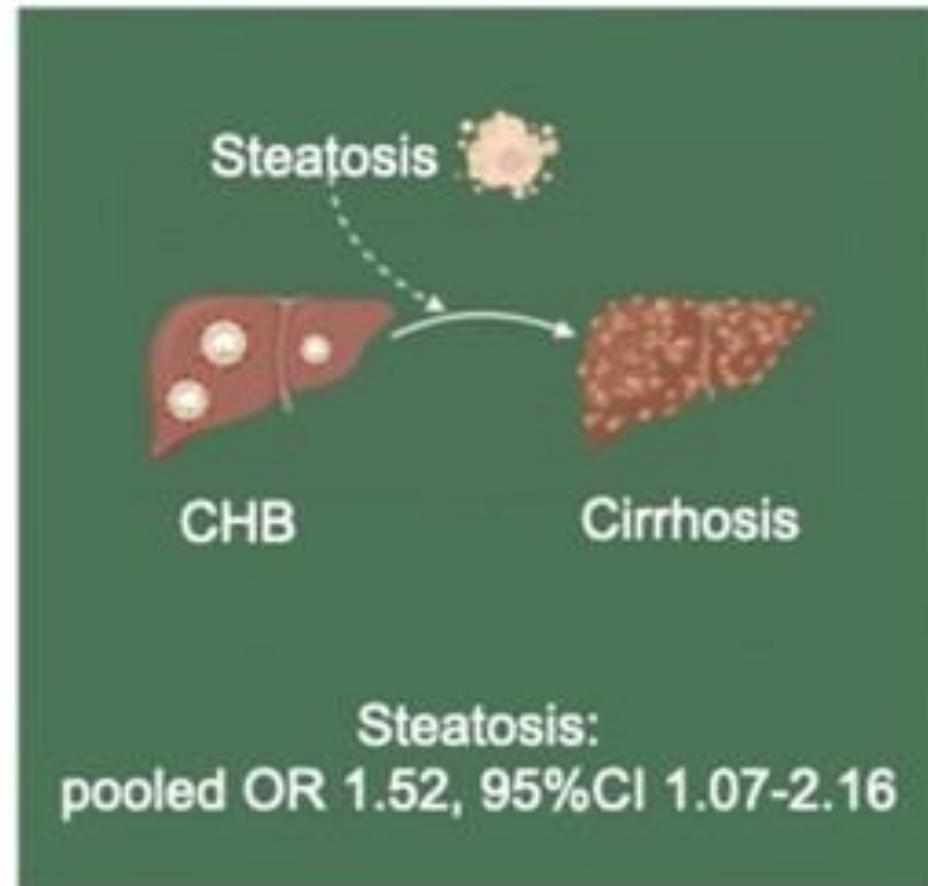
HBV integrationの頻度： 慢性肝炎・肝硬変5～50%、肝細胞癌90%
 HBV integrationの部位： 慢性肝炎はランダム、肝細胞癌組織ではホットスポットが存在

B型肝炎に脂肪肝が合併すると 肝がん、肝硬変への進行のリスクが高い可能性

Hepatocellular carcinoma



Cirrhosis

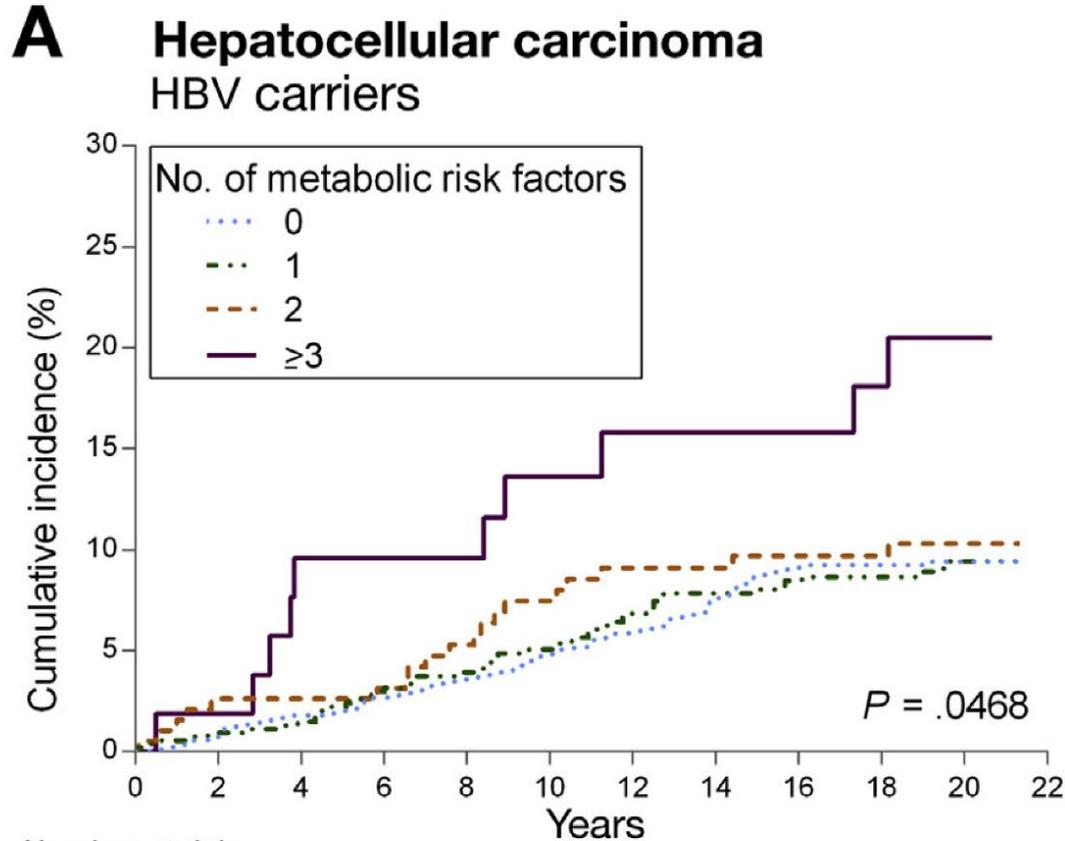


Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study

Ming-Whei Yu,¹ Chih-Lin Lin,² Chun-Jen Liu,³ Shu-Han Yang,¹ Yu-Lin Tseng,¹ and Chih-Feng Wu¹

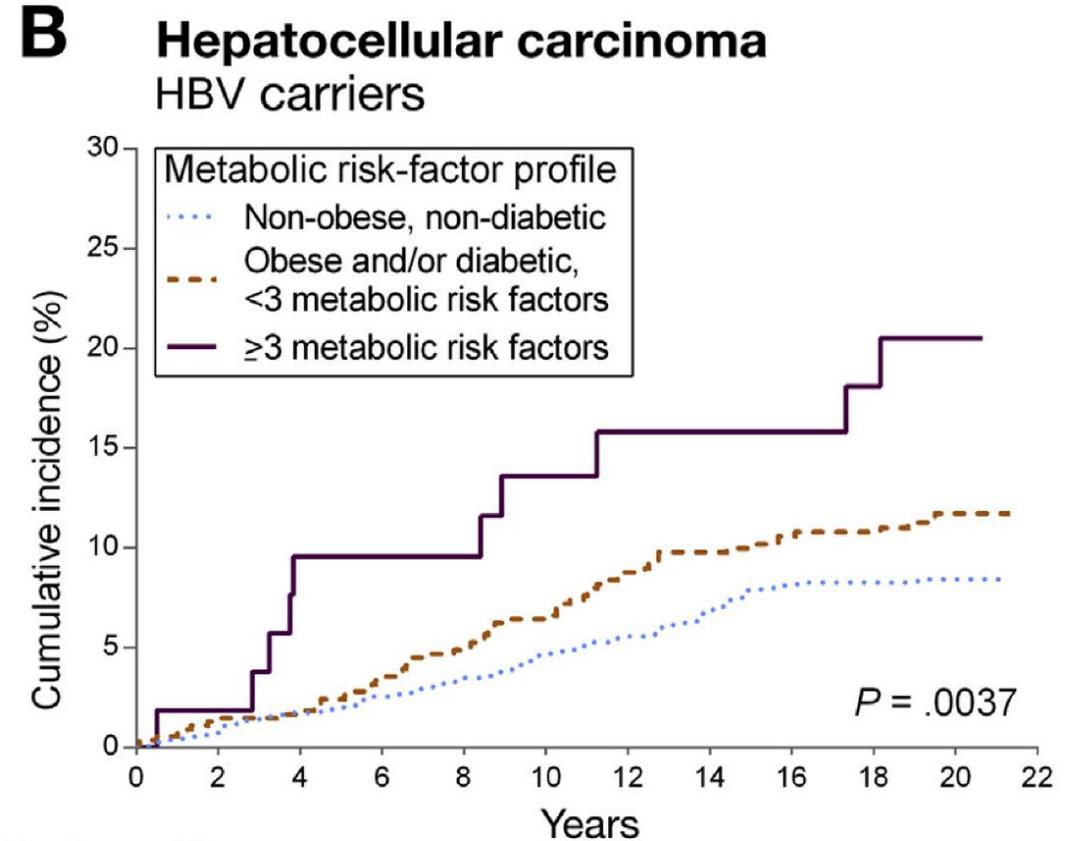
海外データ(台湾)

• **メタボリック危険因子** (肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧) **数が多いと、肝がんのリスクが上昇**



Number at risk

0	902	889	877	864	853	837	817	794	772	754	159
1	543	536	529	517	504	488	467	458	446	426	81
2	192	186	184	183	176	169	162	160	155	148	34
≥3	53	51	47	47	45	40	38	38	38	34	3



Number at risk

Non-obese, non-diabetic	1096	1081	1068	1054	1037	1013	987	962	935	914	183
Obese and/or diabetic, <3 metabolic risk factors	541	530	522	510	496	481	459	450	438	414	91
≥3 metabolic risk factors	53	51	47	47	45	40	38	38	38	34	3

「標準化と個別化の間で考える肝疾患診療」

慢性肝疾患の自然史を変える標準治療と個別化治療の潮流 肝細胞癌の治療と予防の観点から

1. 世界的な肝細胞がんの疾病負荷を減らす

- ✓ 肝がんの診断・治療の標準化と個別化、背景肝疾患への介入

2. 複合免疫療法時代における肝細胞癌治療の「潮流を見極める」

- ✓ 薬剤の特徴、CGP、標準薬物療法、局所療法・切除併用での個別化

3. C型肝炎治療のFine tuning

- ✓ DAA治療不成功例の薬剤耐性変異測定、Genotyping

4. B型肝炎治療の新たな潮流 = Functional Cureを目指した治療

- ✓ Functional cure後の課題（線維化、integration、脂肪肝・代謝因子）