

平成24年度第2回医師向け研修会

2013年1月18日

HBs抗原消失を 目指した治療

国立病院機構(NHO)
長崎医療センター

八橋 弘

- 1.HBs抗原の消失(急性肝炎の場合)
- 2.HBs抗原の消失(慢性肝炎の場合)
- 3.HBs抗原の消失を目指した治療



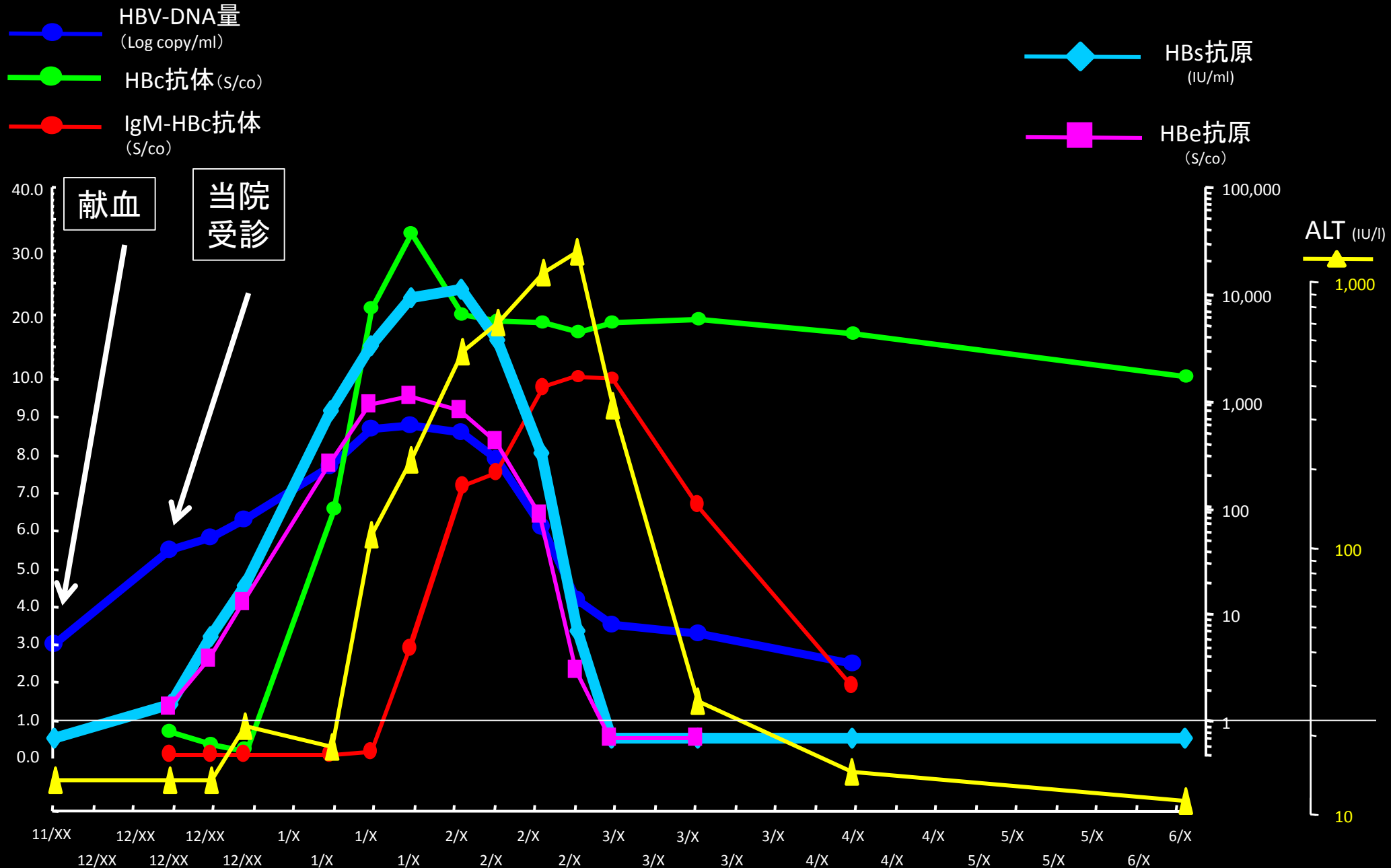
撮影/花井健朗

NATでHBVDNA陽性を指摘された症例

症例 30歳代 女性

現病歴 200〇年 11月に献血を行い、12月にHBs抗原は陰性であるが
日赤血液センターでのNAT検査でHBV-DNAが陽性であったと
の通知を受け、当院を受診した。

本症例での各種HBV関連マーカーの推移



NATでHBVDNA陽性を指摘された症例

B型急性肝炎の各種マーカーの出現順：

①HBV-DNA

②HBsAg、HBeAg

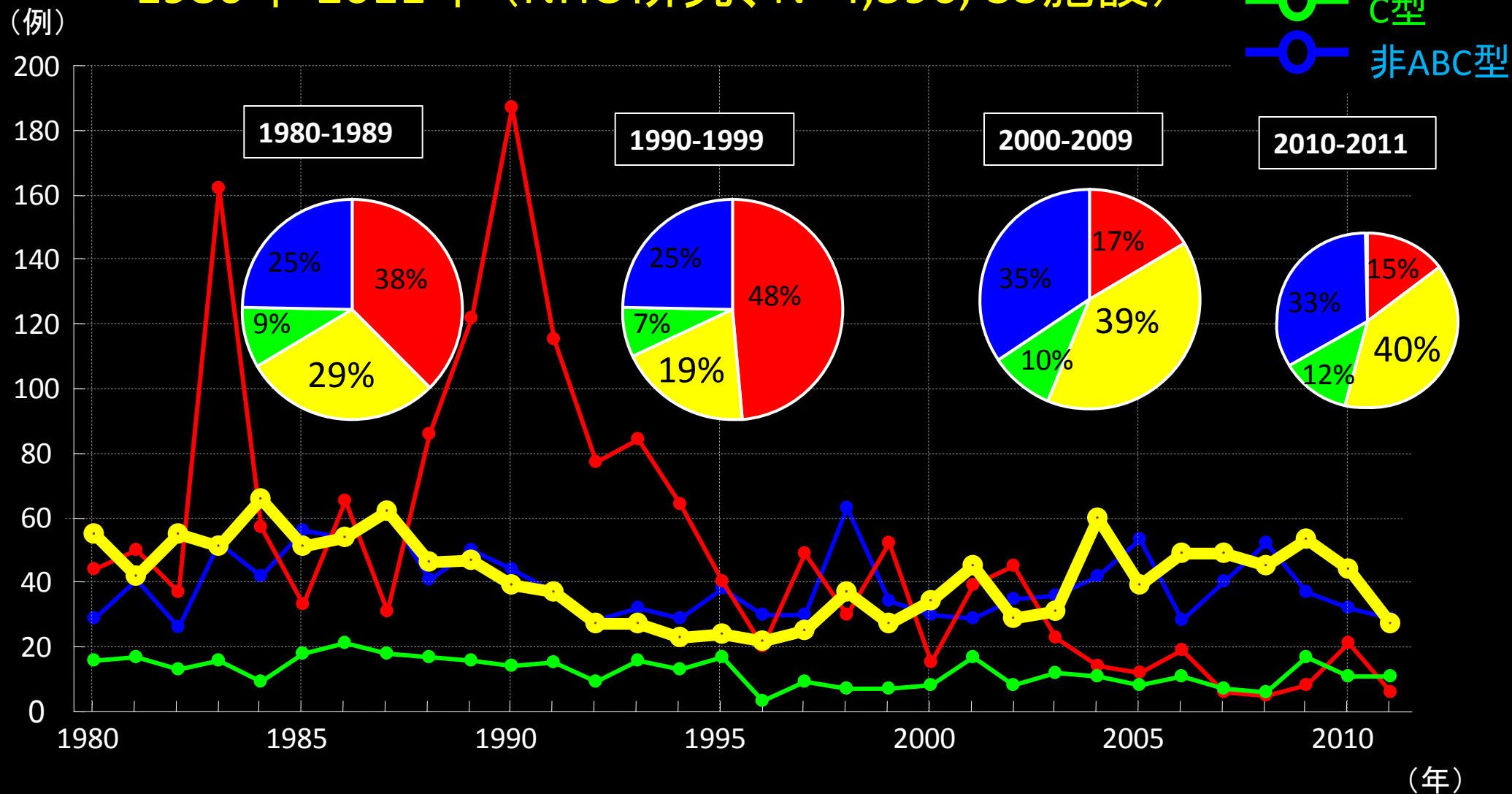
③HBcAb

④ALT

⑤IgM-HBcAb

散発性急性肝炎の型別年次推移

1980年-2011年（NHO研究、N=4,596, 33施設）



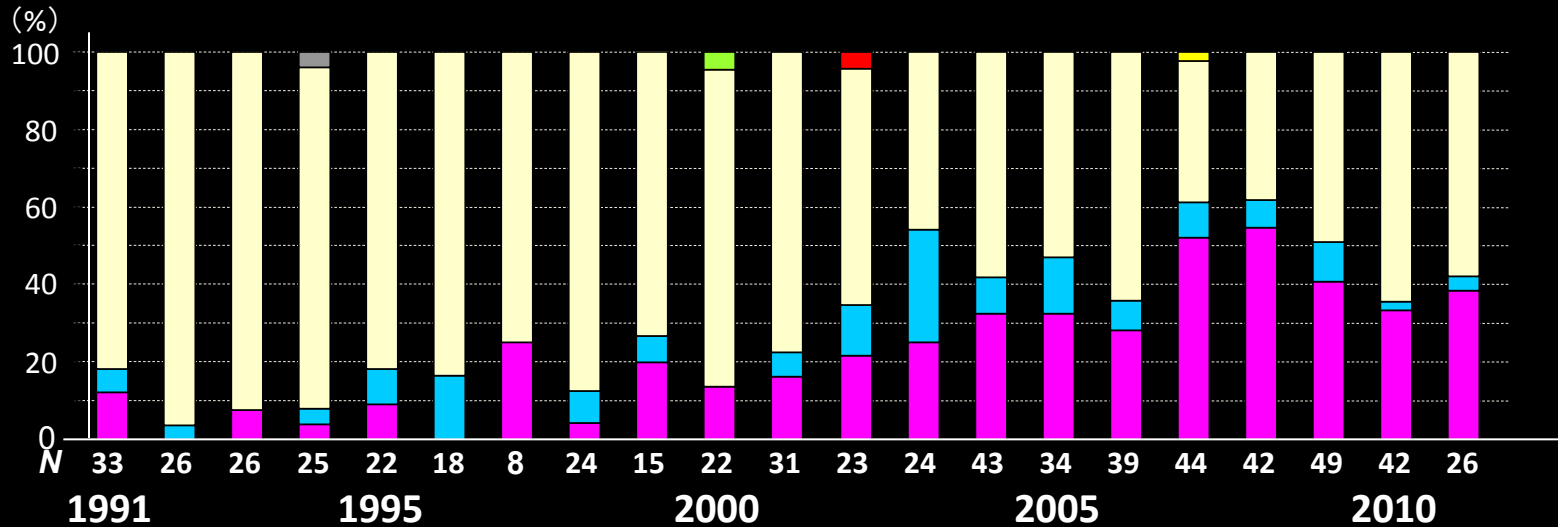
B型急性肝炎の発生数は減少していない

欧米型B型肝炎 (Genotype A:Gt A) 2002年

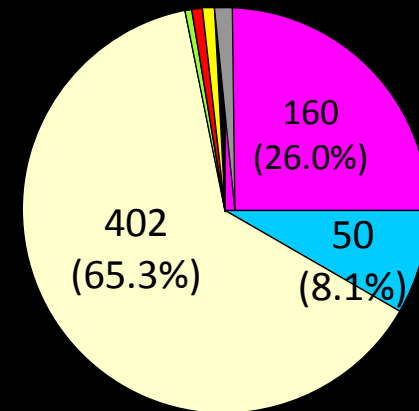
散発性B型急性肝炎

HBV genotypeの頻度と年次推移

(NHO研究、1991-2011年, N=589)



1, each (0.2%, each)

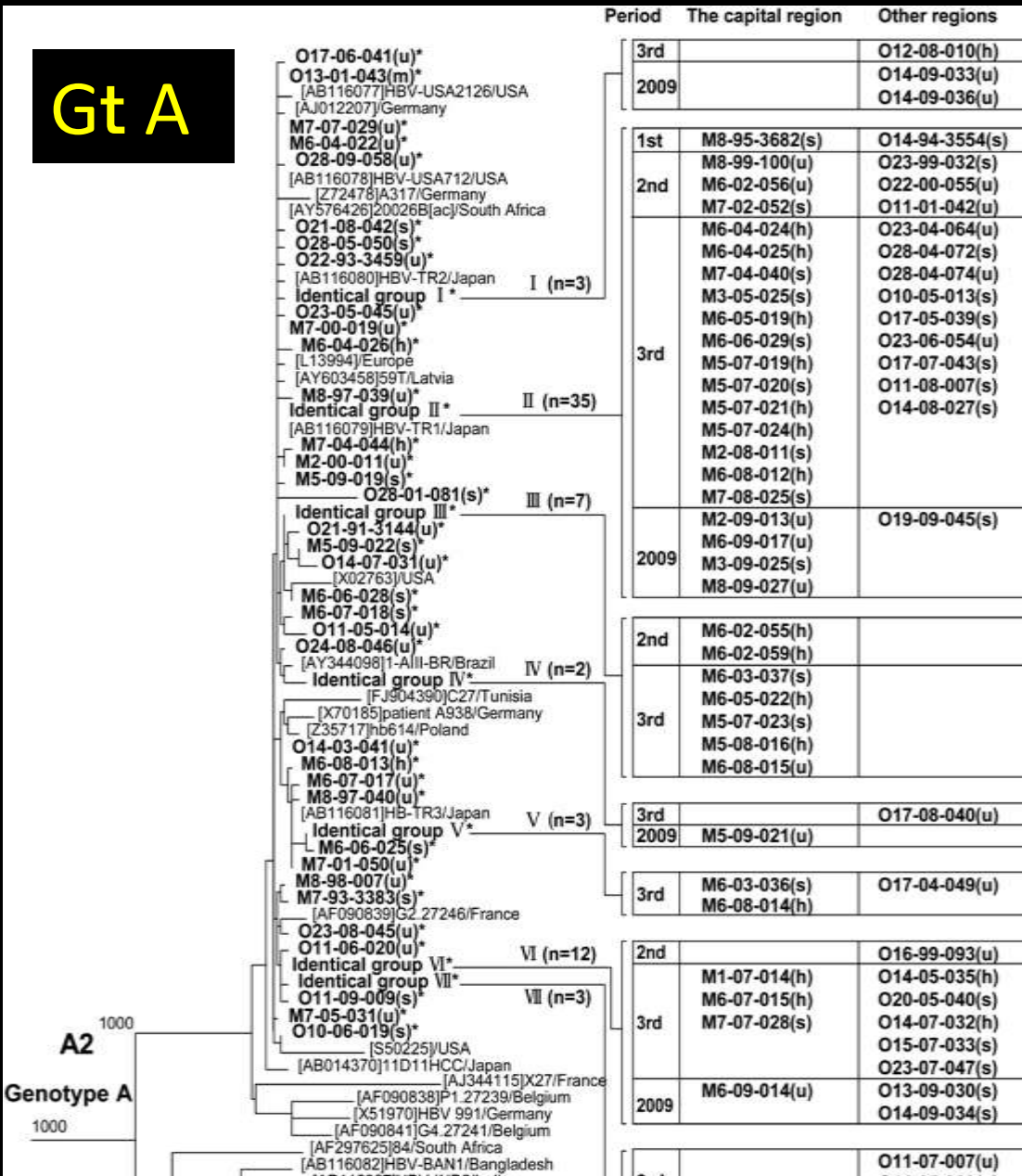


	1991-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2011
GtA	7.6% (15/197)	23.1% (33/143)	42.3% (88/208)	35.3% (24/68)
GtB	6.1% (12/197)	11.2% (16/143)	9.6% (20/208)	2.9% (2/68)

*** p<0.001 **** p<0.0001

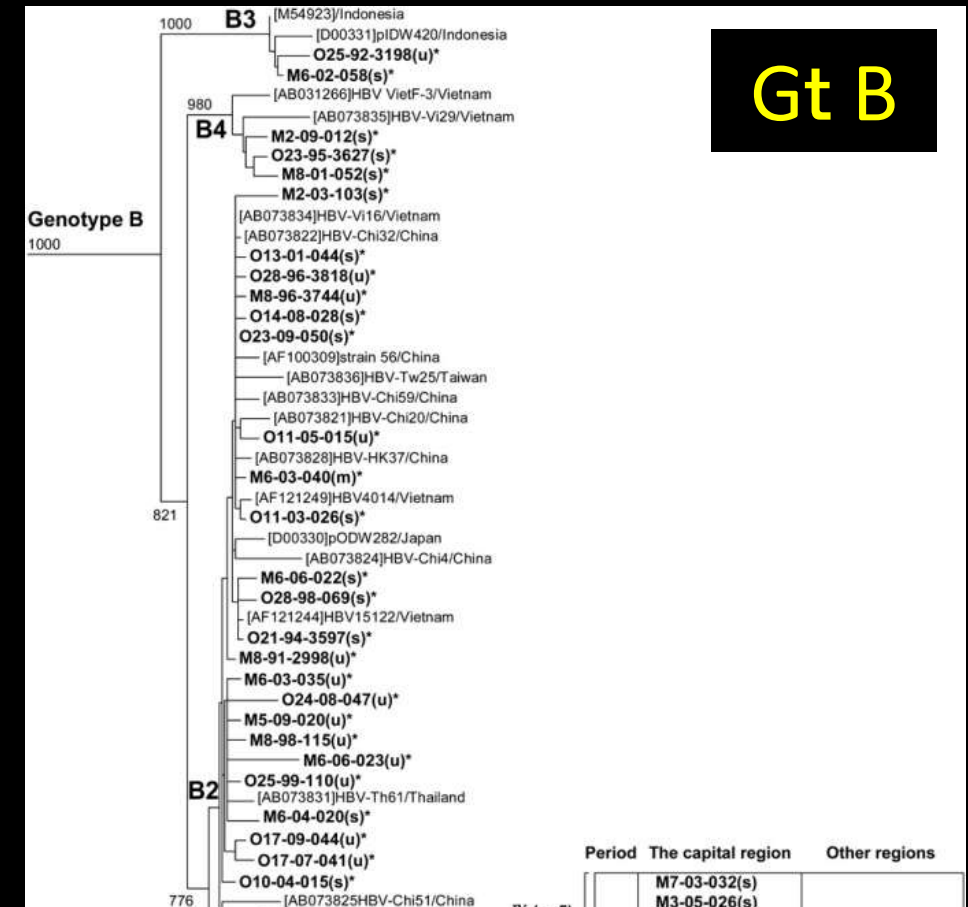
Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B

Gt A

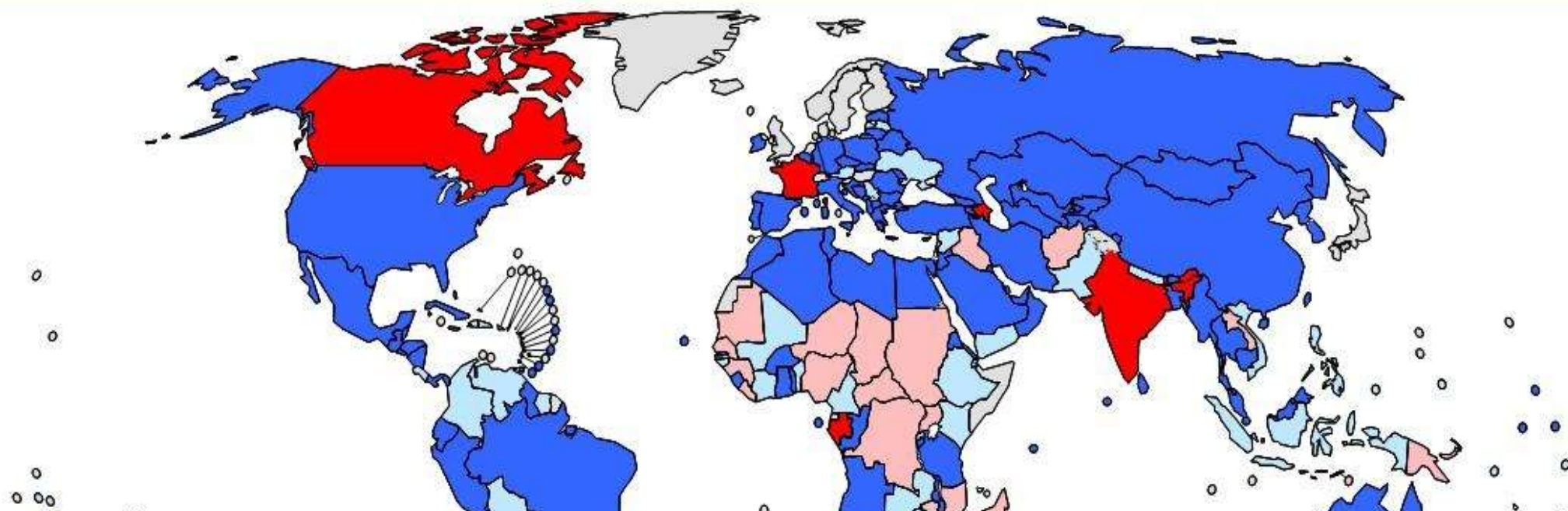


Y Tamada, H Yatsuhashi. Gut 2012

散发性B型急性肝炎のGt Aは、大きく7つのグループに亜分類される。分子系統樹解析からは、20年以上前から存在するGtA株が、急性肝炎患者の潜伏期を介して継代されながら首都圏から全国に拡散していると考えられる。



Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2010



WHO加盟地域の92%の国々が、B型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接種実施率は70%に達する。

selected vaccination は、日本、イギリス、北欧などの数力国、WHO加盟国の8%にとどまり、世界の趨勢はuniversal vaccinationとなっている。

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2010, July 2011

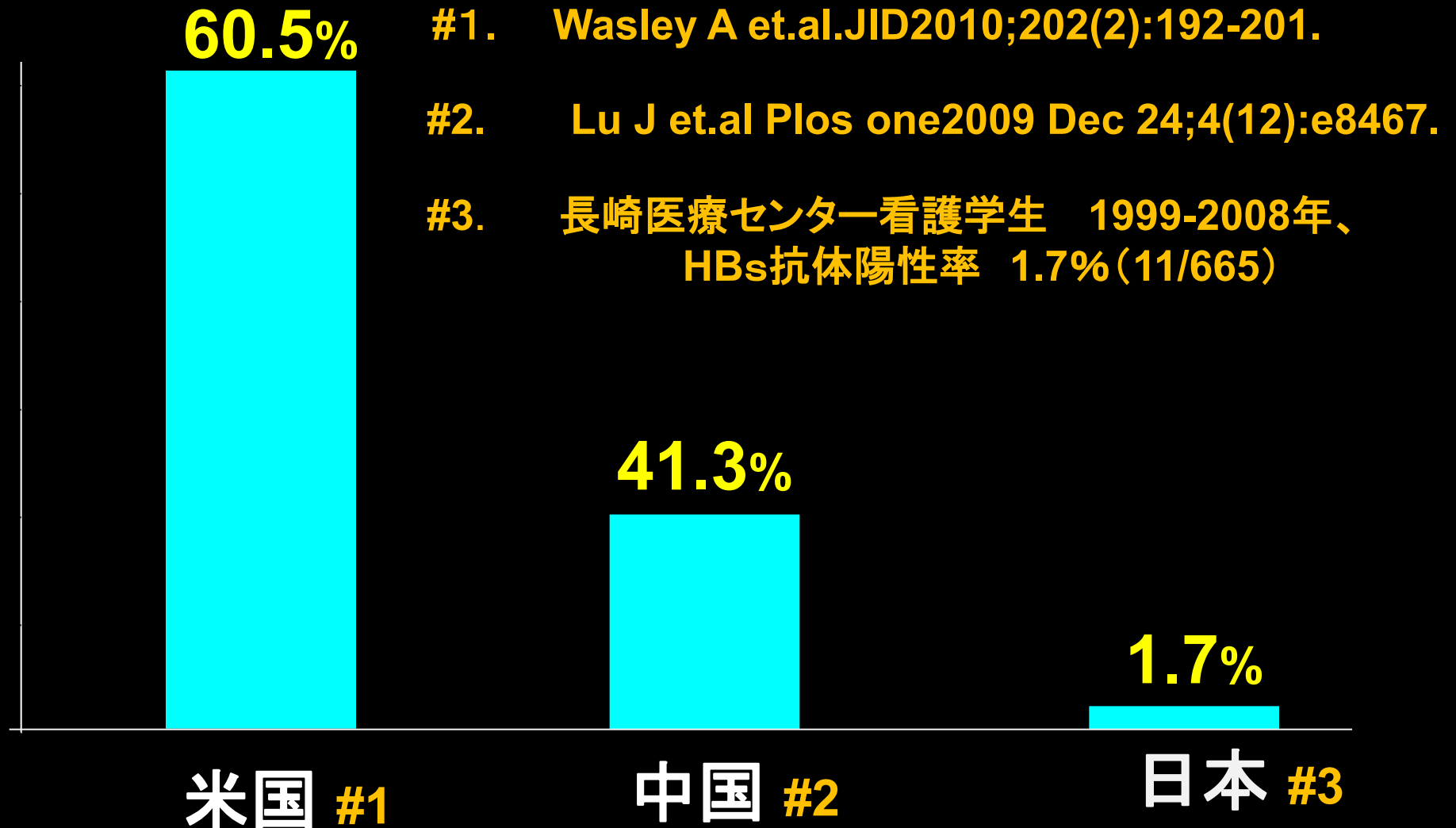
Date of slide: 27 July 2011

■ $\geq 90\%$ (114 countries or 59%)

■ HepB not in schedule* (14 countries or 7%)

expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2010. All rights reserved

米国、中国、日本の一般住民のHBs抗体陽性率



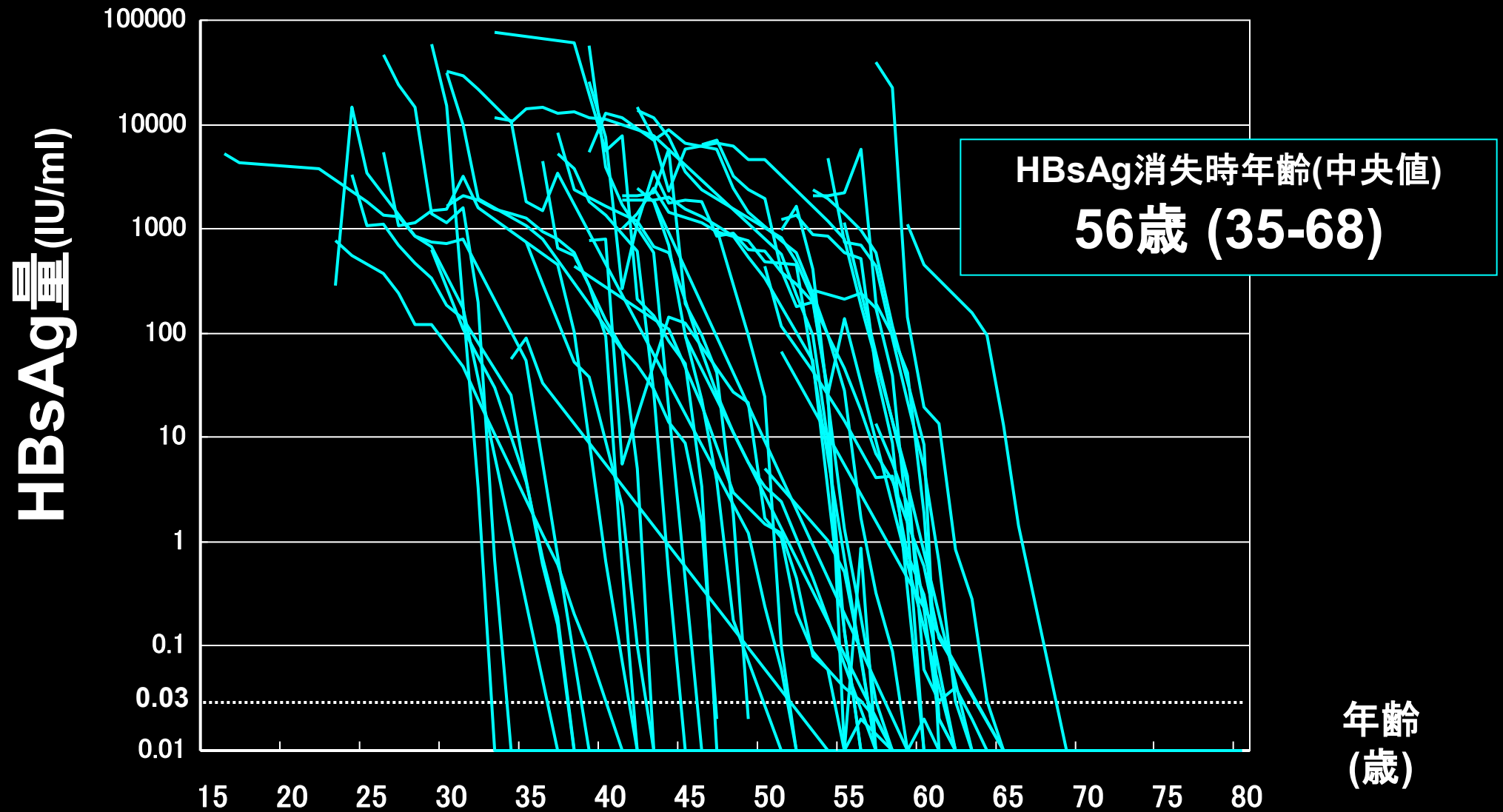
1.HBs抗原の消失(急性肝炎の場合)

2.HBs抗原の消失(慢性肝炎の場合)

3.HBs抗原の消失を目指した治療

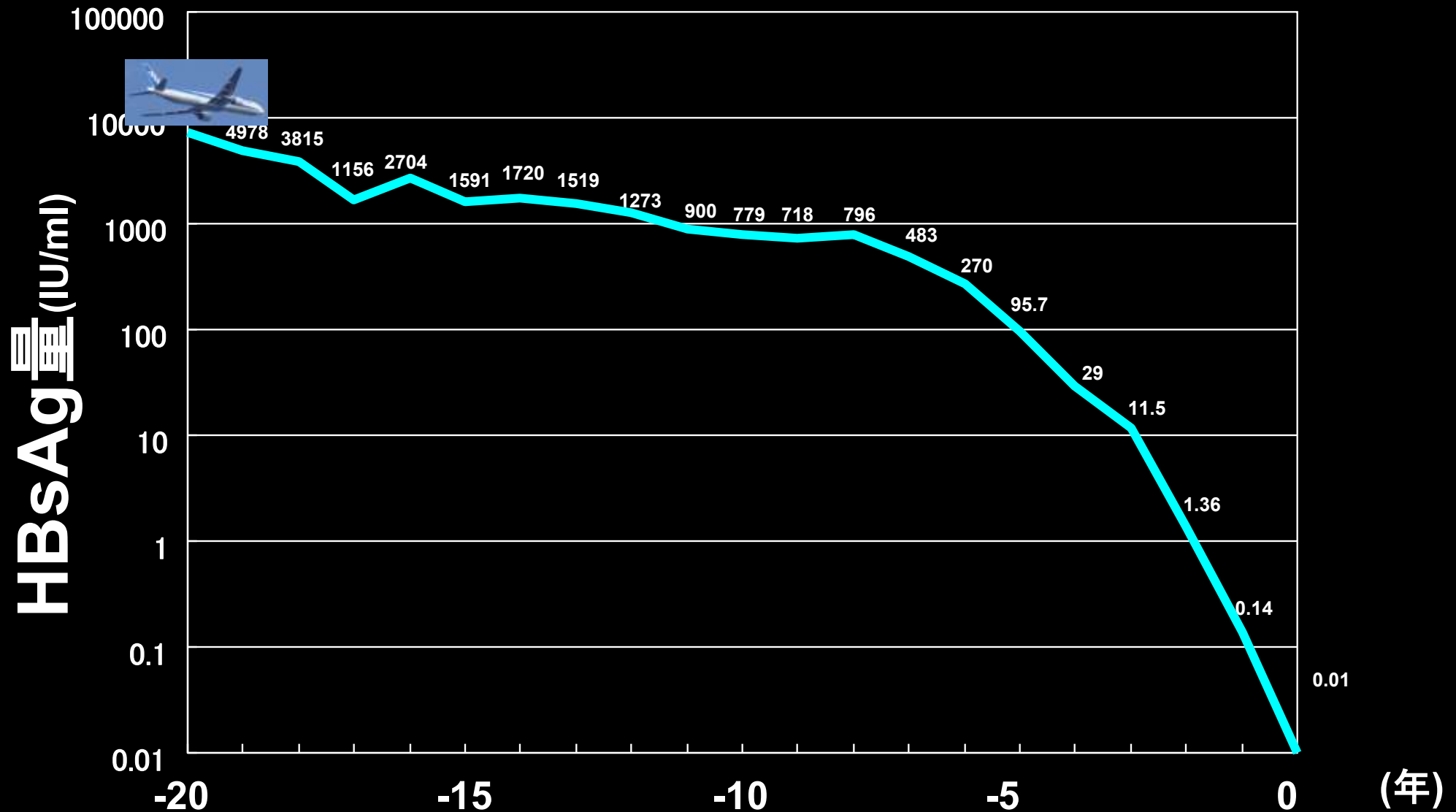
HBsAg消失例(N=47)のHBsAg量の推移

長崎医療センター(年間HBs抗原消失率: $47/403/15\text{年} = 0.78\%/年$)

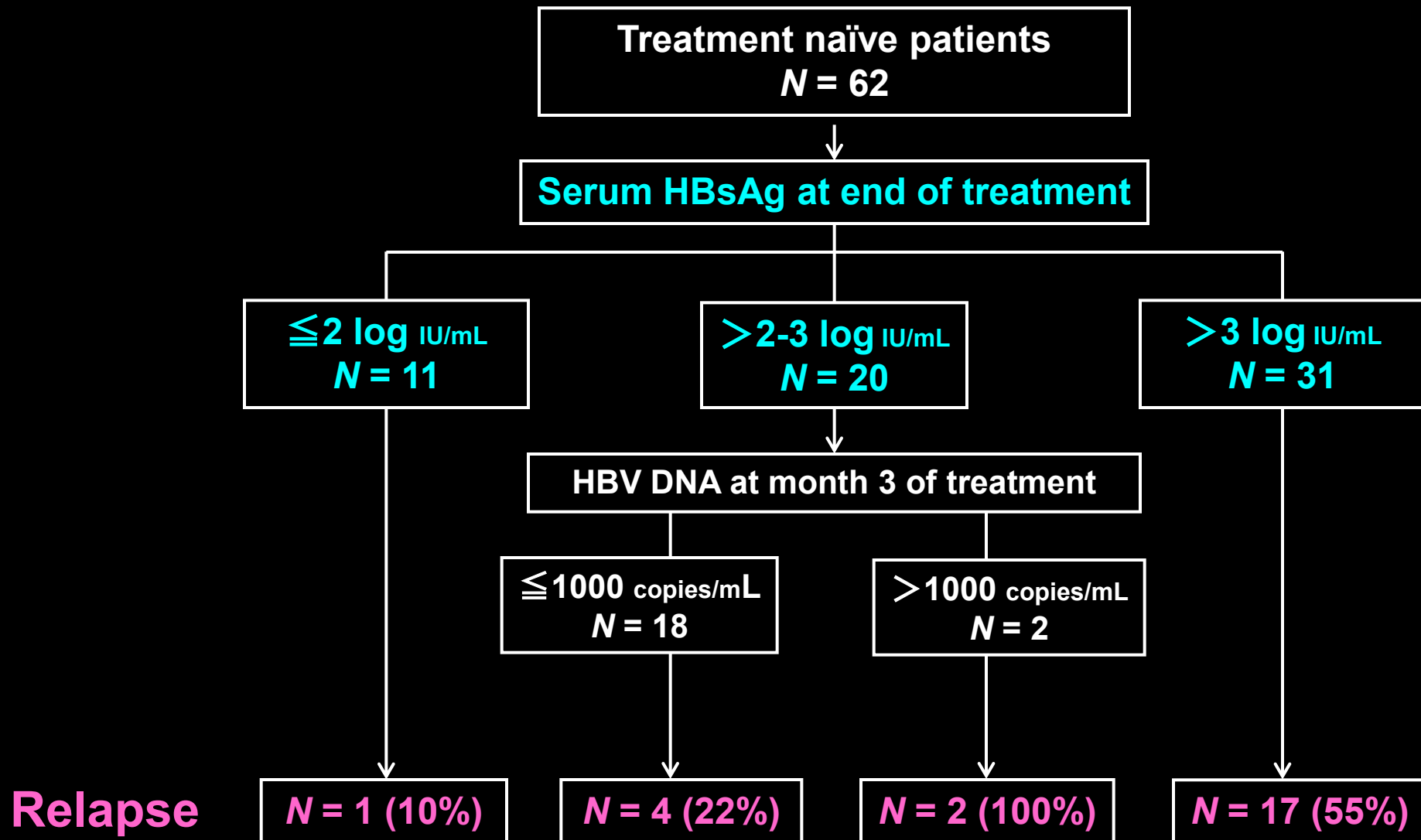


HBsAg量(中央値)の推移 (n=47)

~長崎医療センター,HBsAg陰性時を基準として~



Predictors of relapse In chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy



「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」

厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」研究班

中止時 HBs抗原量		スコア	中止時 HBコア関連 抗原量	スコア
1.9 log IU/ml未満	(80 IU/ml未満)	0	3.0 log U/ml未満	0
1.9～2.9 log IU/ml	(80～800 IU/ml)	1	3.0～4.0 log U/ml	1
2.9 log IU/ml以上	(800 IU/ml以上)	2	4.0 log U/ml以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80-90%	中止を考慮しても良い群。ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1-2	約50%	状況によって中止を考慮しても良い群。この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3-4	10-20%	治療の継続が推奨される群。ただし、35歳未満では中止成功例が比較的高く30-40%である。

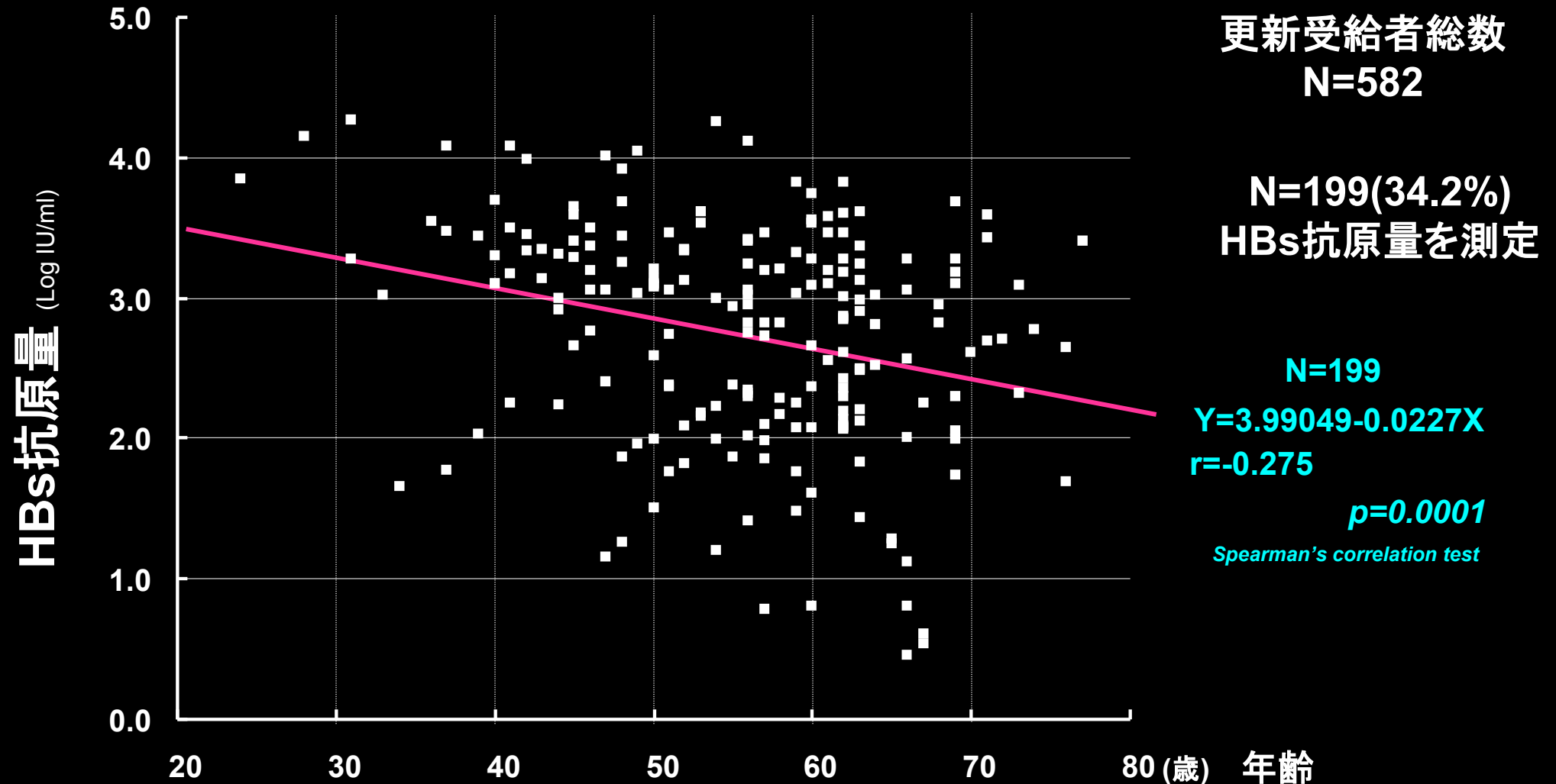
長崎県での核酸アナログ製剤治療の交付申請に係わる診断書(更新)

(様式第2-4)

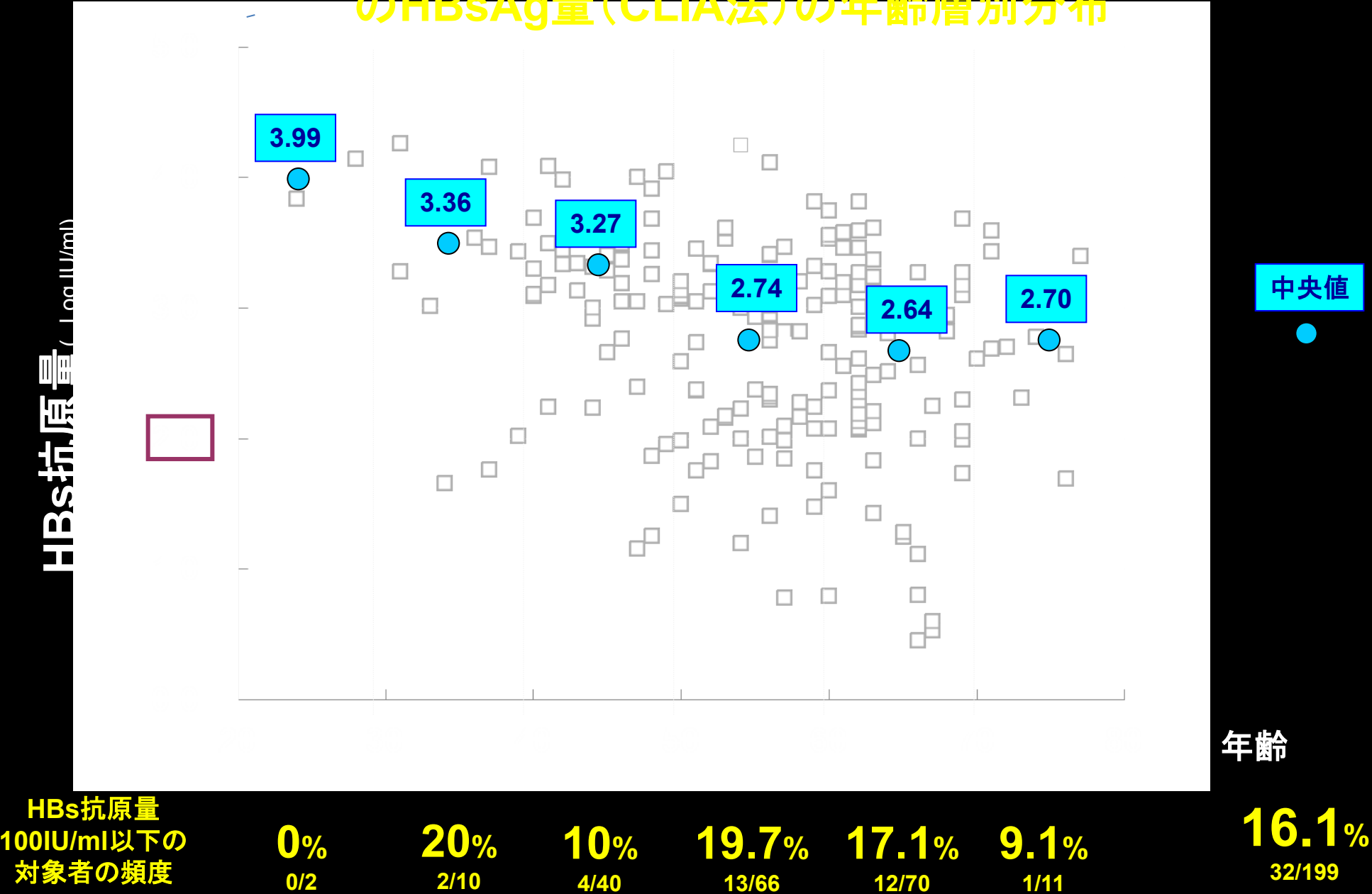
肝炎治療受給者証(核酸アナログ製剤治療)の交付申請に係る診断書(更新)

フリガナ		性別	生年月日(年齢)	
患者氏名		男・女	明 昭 大 平	年 月 日生(満 歳)
住 所	(〒 -) (電話)			
診断年月	昭和・平成 ____年____月	前医(あれば 記載する)	医療機関名 医師氏名	
検査所見	1. B型肝炎ウイルスマーカー (1)HBs抗原 HBe抗原 HBe抗体 (2)HBV-DNA定量 (3)測定可能な場合に記入 2. 血液検査 AST ALT 血小板数	前回申請時データ (検査日：平成 年 月 日) (該当する方を○で囲む。) (+ ・ -) (+ ・ -) (+ ・ -) (単位： 測定法)	更新時直近データ (検査日：平成 年 月 日) (該当する方を○で囲む。) (+ ・ -) (+ ・ -) (+ ・ -) (単位： 測定法)	
		HBs抗原量_____IU/ml	HBs抗原量_____IU/ml	
		HBVコア関連抗原量_____logU/ml	HBVコア関連抗原量_____logU/ml	
		(検査日：平成 年 月 日) _____IU/l(施設の基準値：____~____)	(検査日：平成 年 月 日) _____IU/l(施設の基準値：____~____)	
		_____IU/l(施設の基準値：____~____)	_____IU/l(施設の基準値：____~____)	
		_____/μl(施設の基準値：____~____)	_____/μl(施設の基準値：____~____)	

長崎県における2011年の核酸アナログ医療費助成制度更新受給者(N=199) のHBsAg量(CLIA法)の年齢層別分布



長崎県における2011年の核酸アナログ医療費助成制度更新受給者(N=199)
のHBsAg量(CLIA法)の年齢層別分布



HBVDNA量にHBs抗原量を加味してHBV発癌リスクを再検討する － REVEAL Study －

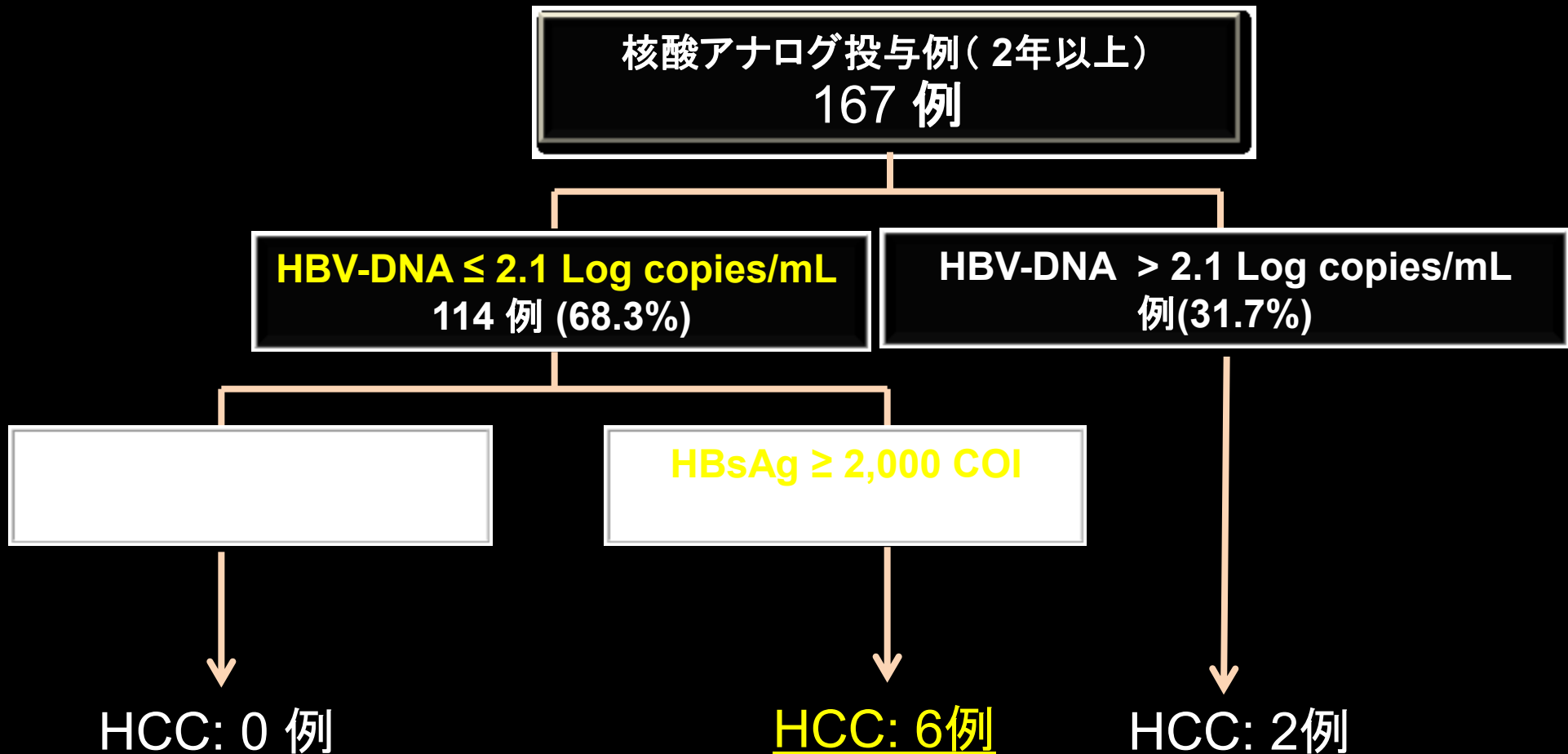
同じHBV-DNA量レベルでもHBs抗原量により
発がんリスクが異なる。

ハザード比 (95%信頼区間)		HBV DNA量[copies/mL]		
		$<10^4$	10^4 - $<10^5$	$\geq 10^5$
HBs 抗原量 [IU/mL]	<100	1.0 (reference)	1.53 (0.32-7.24)	5.64 (1.79-17.73)
	100-999	2.91 (1.17-7.24)	2.91 (1.60-10.83)	11.10 (4.91-25.07)
	≥ 1000	5.66 (2.50-12.85)	6.06 (2.56-14.34)	13.27 (6.06-29.07)

核酸アナログ投与中の発癌とHBs抗原量

438(川崎病院) : *Miwa Kawanaka et al.*

HCC risk of HBV DNA and HBsAg level after long-term NA therapy



1.HBs抗原の消失(急性肝炎の場合)

2.HBs抗原の消失(慢性肝炎の場合)

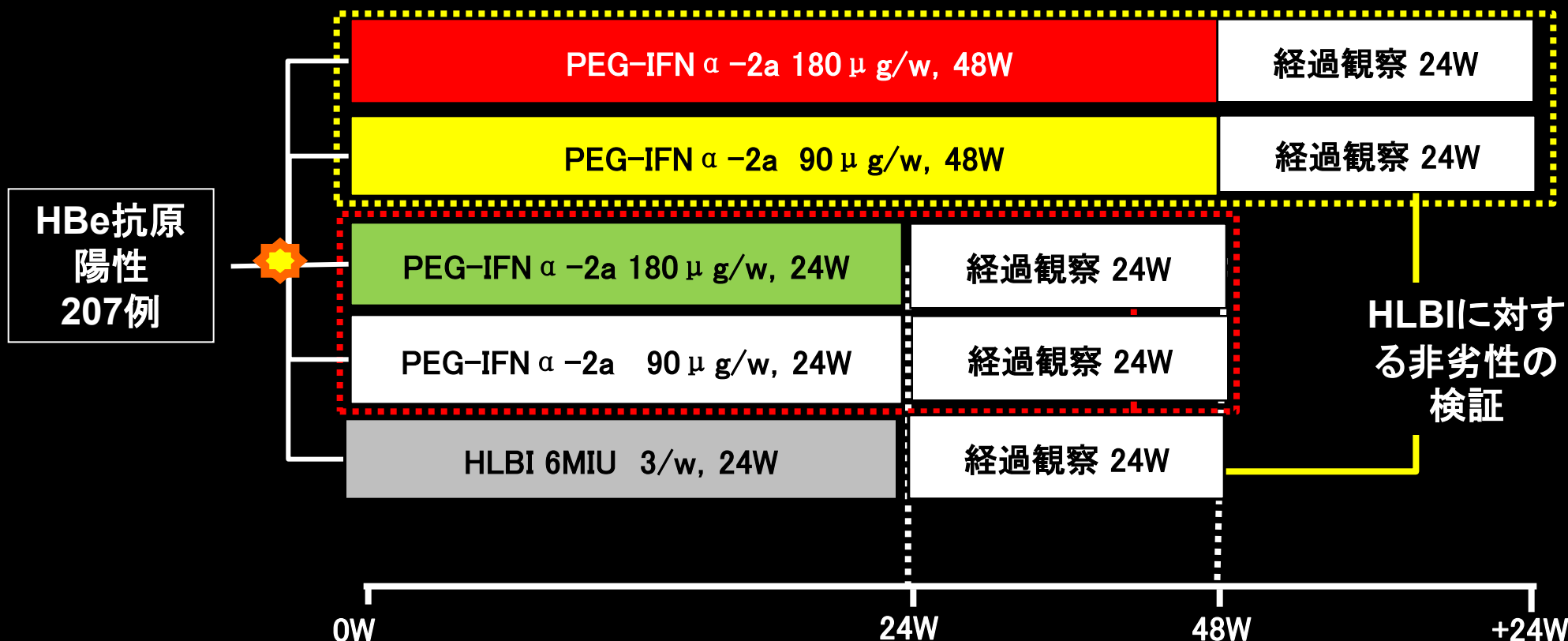
3.HBs抗原の消失を目指した治療

B型慢性肝炎治療薬の承認年、日米の比較

	米国	日本
1. インターフェロン (IFN)	1991	1986
2. ラミブジン (LMV)	1998	2000
3. アデホビル (ADV)	2002	2004
4. エンテカビル (ETV)	2005	2006
5. ペグ-インターフェロン (Peg-IFN)	2005	2011
6. テノホビル	2008	治験中

天然型IFNアルファを対照とした HBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者 におけるペグインターフェロンアルファ-2aの有効性及び安全性の検討

試験デザイン



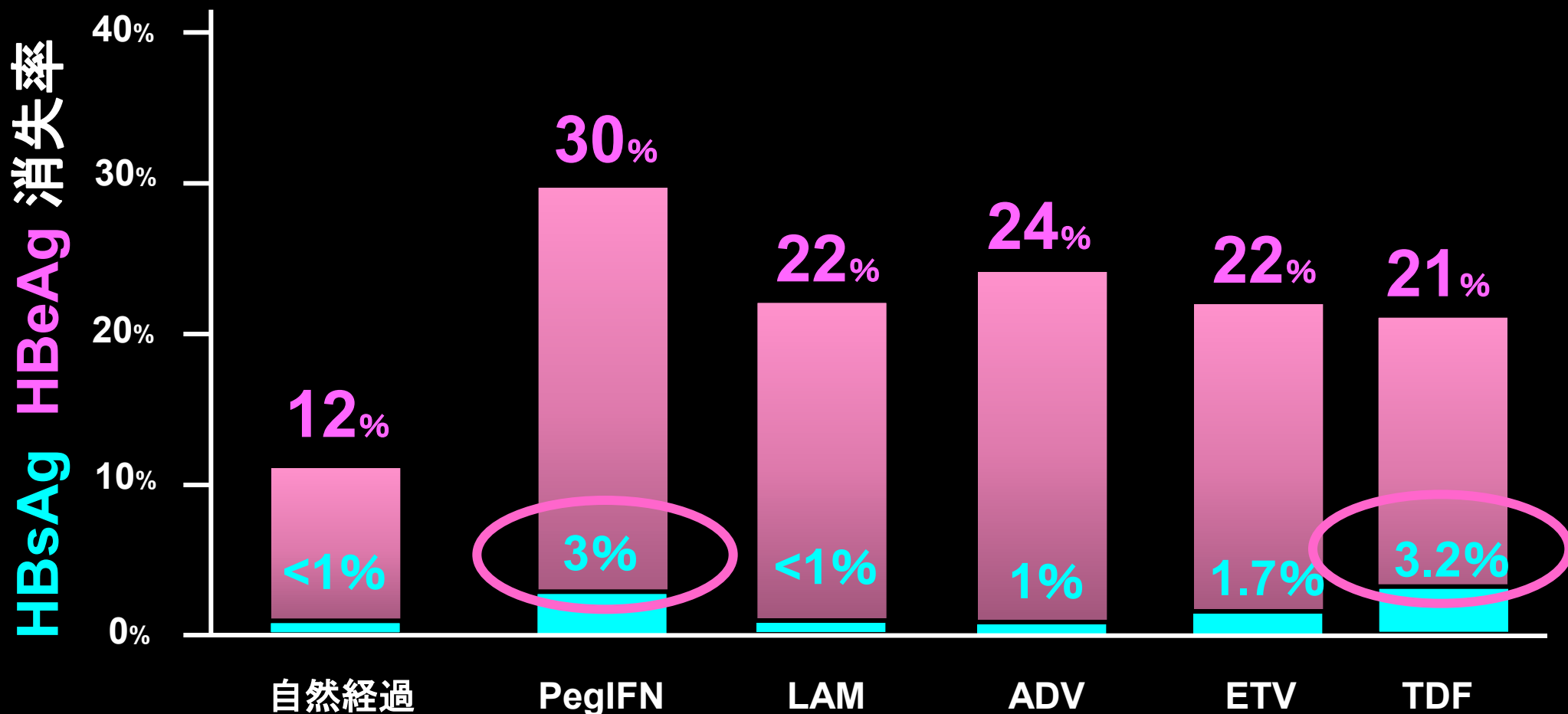
☀ : 無作為割付, PEG-IFN用量間二重盲検

有効率(個別評価)

項目	PEG-IFN α -2a (μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBeAg-Ab SC	3 (7.3)	7 (17.1)	10 (24.4)	10 (24.4)	6 (14.0)
HBV DNA 陰性化	2 (4.9)	7 (17.1)	13 (31.7)	11 (26.8)	5 (11.6)
ALT 正常化	9 (22.0)	16 (39.0)	15 (36.6)	15 (36.6)	11 (25.6)
HBsAg消失	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

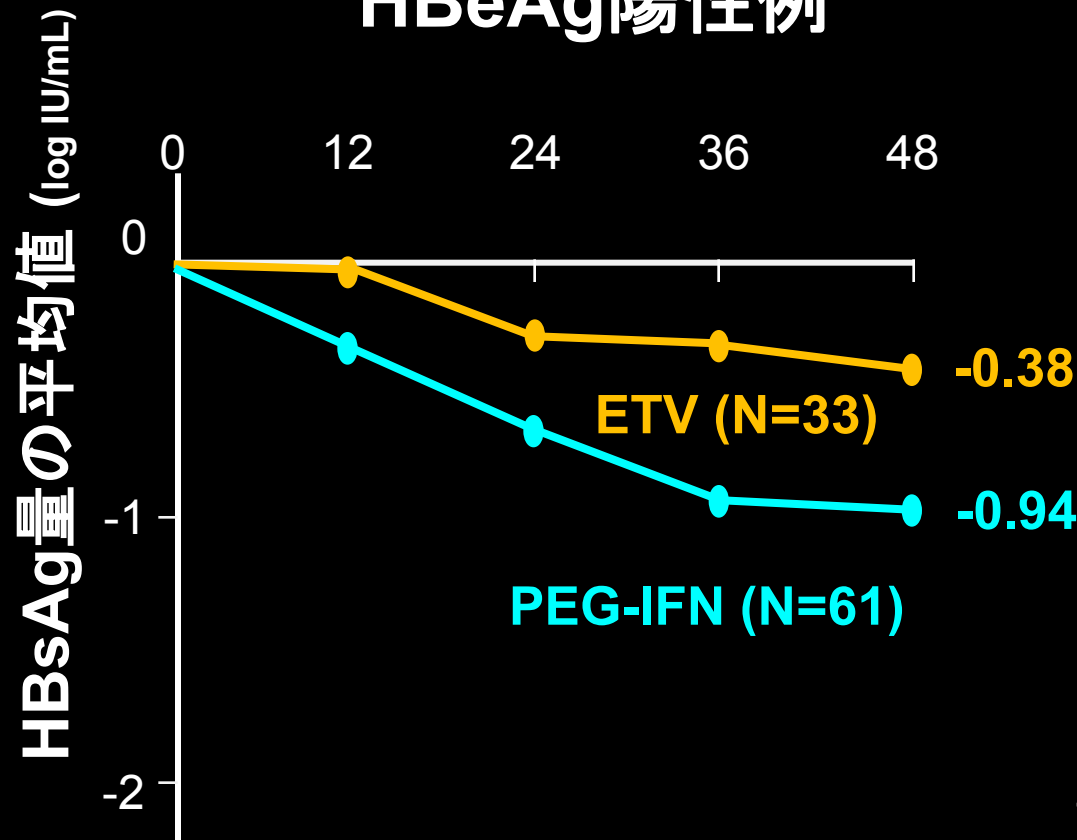
HBV DNA 陰性化: HBV DNA <5 Logコピー/mL

HBeAg陽性B型慢性肝炎患者に対する各種抗ウイルス治療 1年目の時点でのHBsAg,HBeAgの消失率(海外成績)

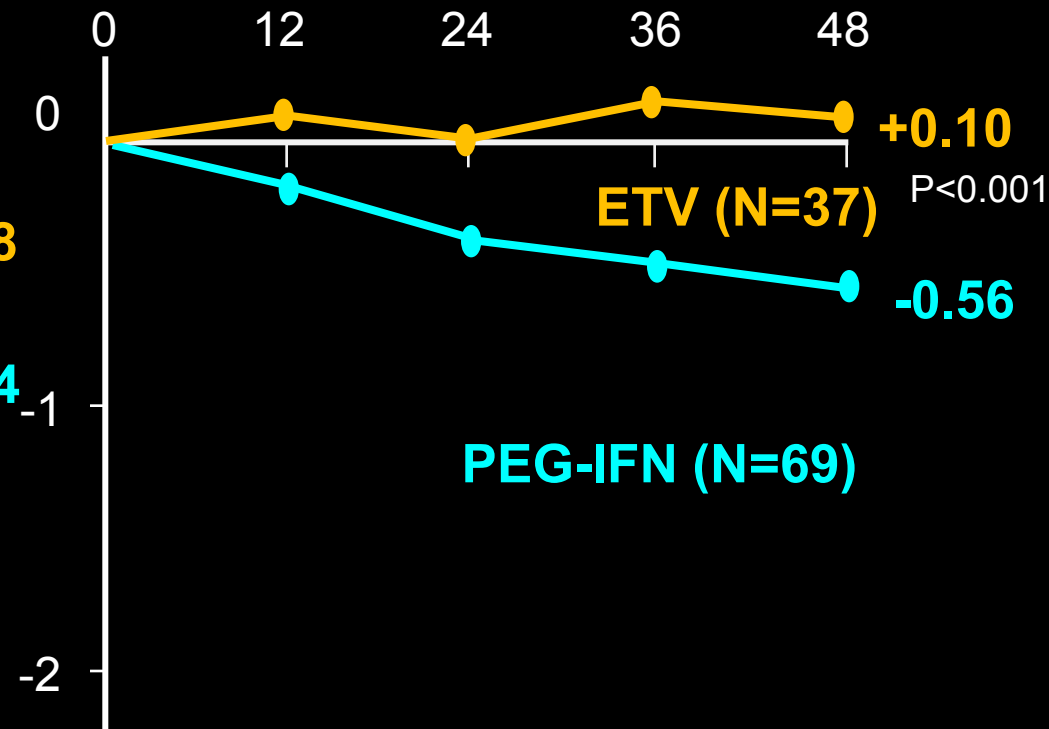


Peg-IFNは、ETVよりも HBsAg量を低下させる

HBeAg陽性例



HBeAg陰性例



Peg-IFNは、LAM.ETVよりも HBsAg量を低下させる

Liaw YF. Hepatology. 2011;53(6)

HBe抗原陽性慢性肝炎

PEG-IFN

核酸アナログ製剤

コメント

参考文献 No.

PEG-IFN: $-0.8 \log_{10}$ IU/mL

LAM: $-0.4 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

23

PEG-IFN: $-0.87 \log_{10}$ IU/mL*

治療前と治療48週時点
($P = 0.04$)*

24

PEG-IFN: $-0.4 \log_{10}$ IU/mL

LdT: $-0.4 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

25

ETV: $-0.4 \log_{10}$ IU/mL#

治療前と治療48週時点
($P < 0.001$)#

26

PEG-IFN: $-0.9 \log_{10}$ IU/mL†

ETV: $-0.4 \log_{10}$ IU/mL†

治療前と治療48週時点
($P > 0.05$)†

27

LdT: $-0.5 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

28

LdT: $-0.8 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療3年時点

TDF: $-0.3 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

29

HBe抗原陰性慢性肝炎

PEG-IFN: $-0.71 \log_{10}$ IU/mL

LAM: $-0.02 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

30

PEG-IFN: $-0.75 \log_{10}$ IU/mL

LAM : $-0.1 \log_{10}$ IU/mL

治療前と治療48週時点

31

PEG-IFN: $-0.6 \log_{10}$ IU/mL‡

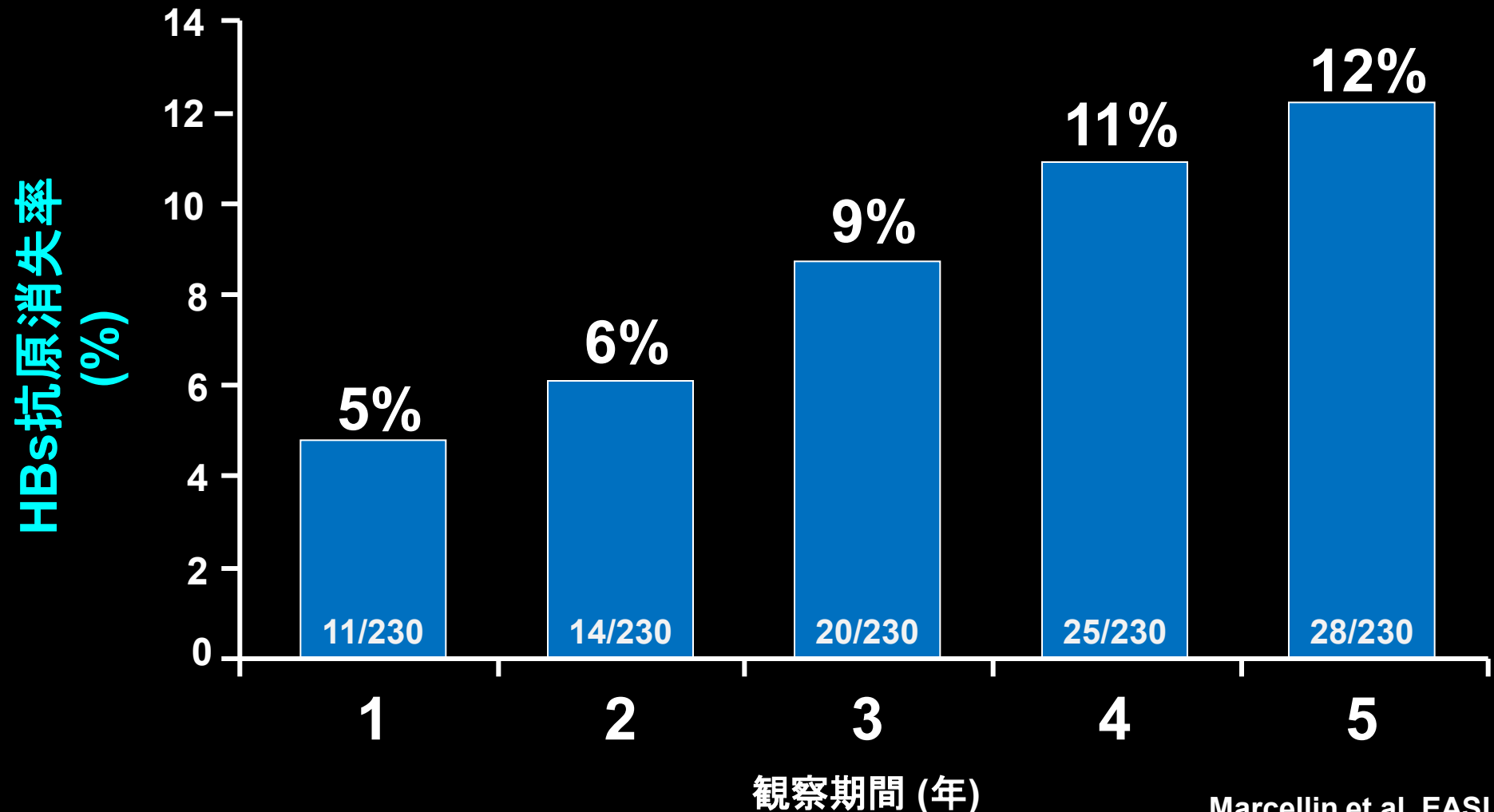
ETV: $+0.1 \log_{10}$ IU/mL‡

治療前と治療48週時点
($P < 0.001$)‡

27

Peg-IFNは治療終了後も効果(HBs抗原消失)が持続する

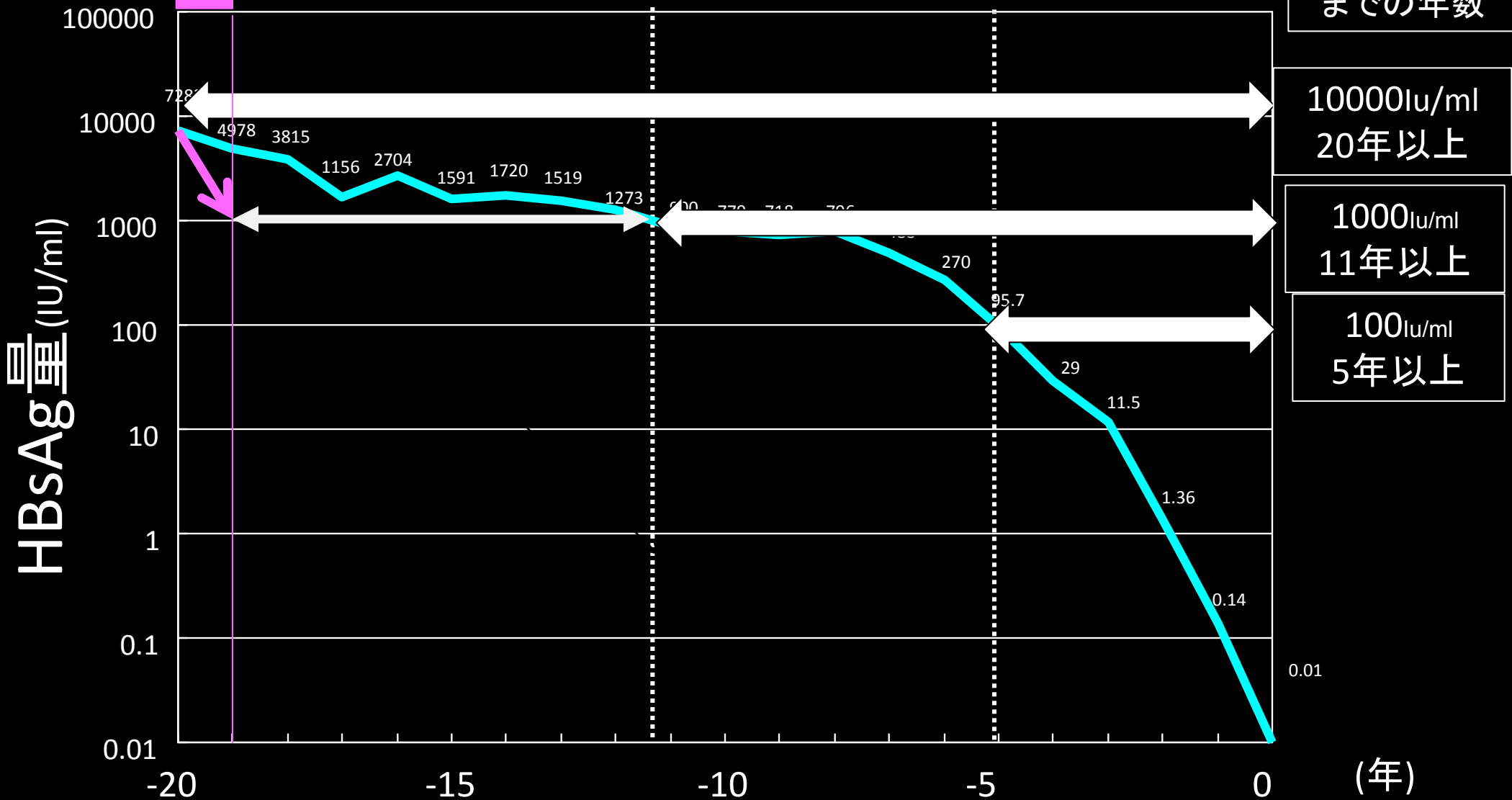
ペガシス±ラミブジンで治療をおこなった
HBeAg陰性B型慢性肝炎230例での検討



HBsAg量(中央値)の推移 (n=47)

~長崎医療センター, HBsAg陰性時を基準として~

Peak IFN



米国肝臓学会2012の最新の報告 (B型肝炎)

◆ Sequential療法

◆ Add on療法

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

216 : Q Ning. et al.

Presidential Plenary: Viral Hepatitis

- 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)



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.

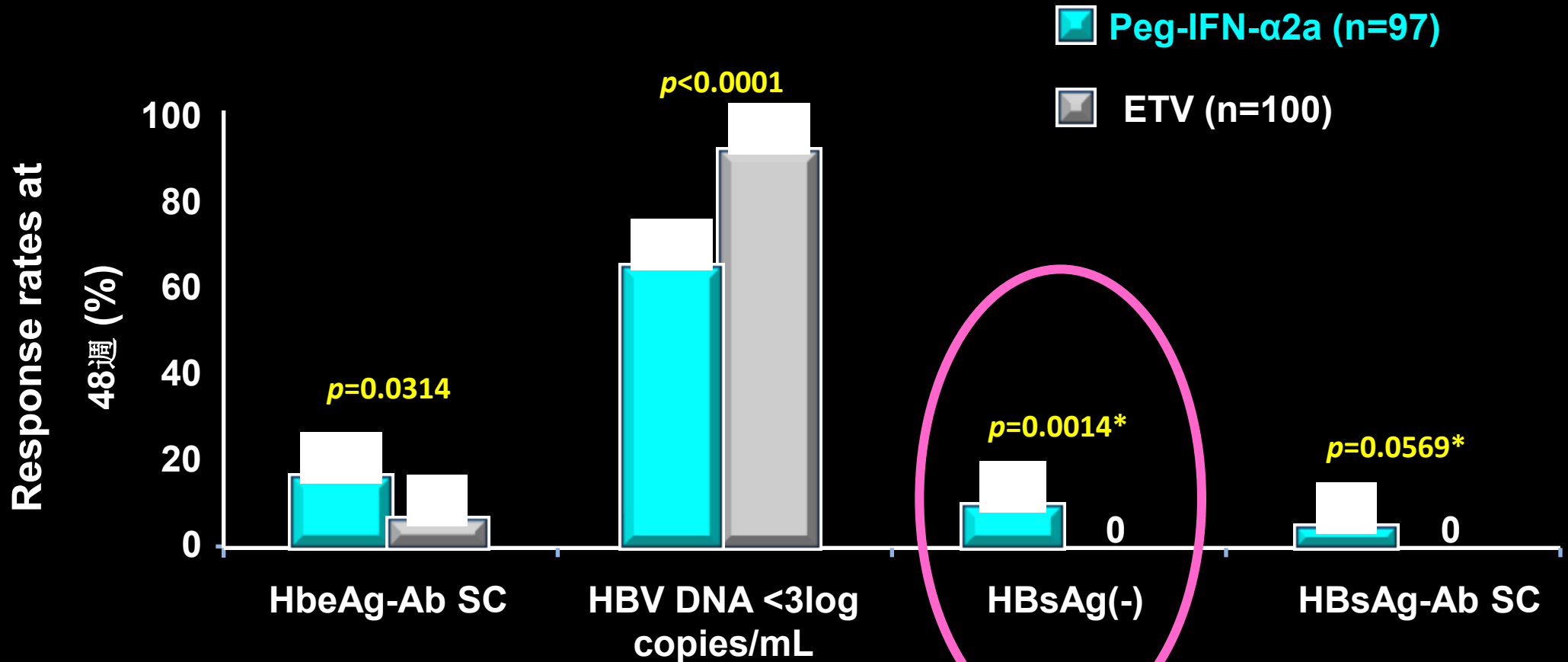
ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

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)

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

48週時の治療効果(ITT解析集団)



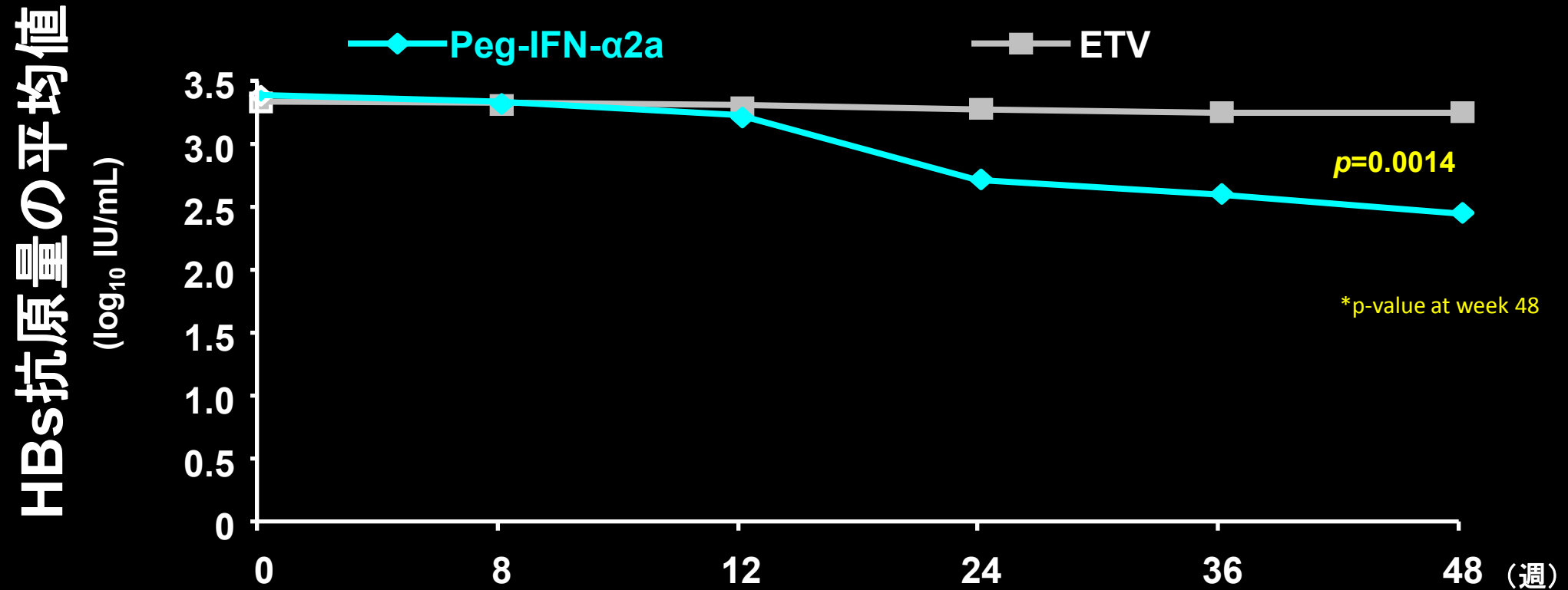
*Fisher Exact test, other p-values are using Chi-Squared Test

*Updated data from time of abstract submission

ITT = intention-to-treat

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

HBs抗原量(中央値)の推移

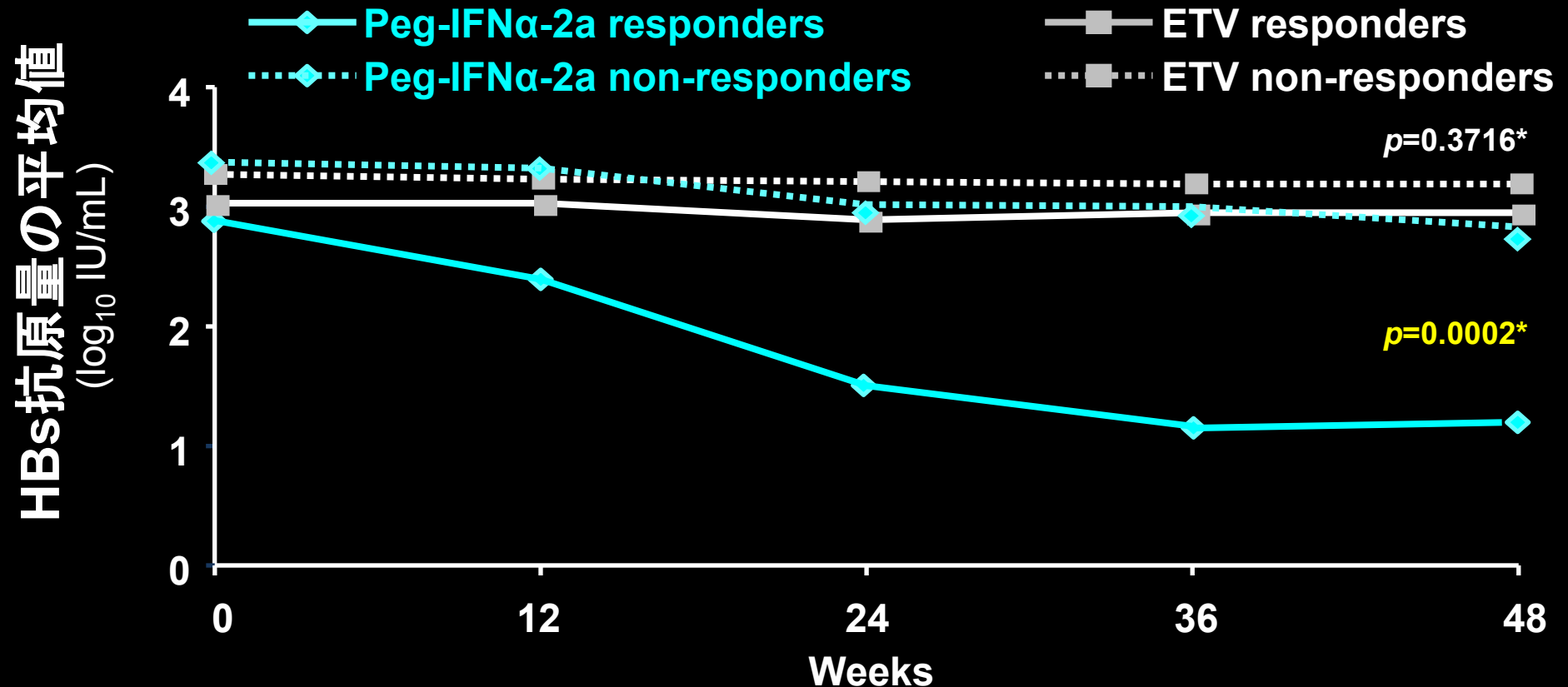


No. of patients

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

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

HBeAg-Ab SC反応別HBs抗原量推移



患者数(HBeAg-Ab SC達成/未達成)

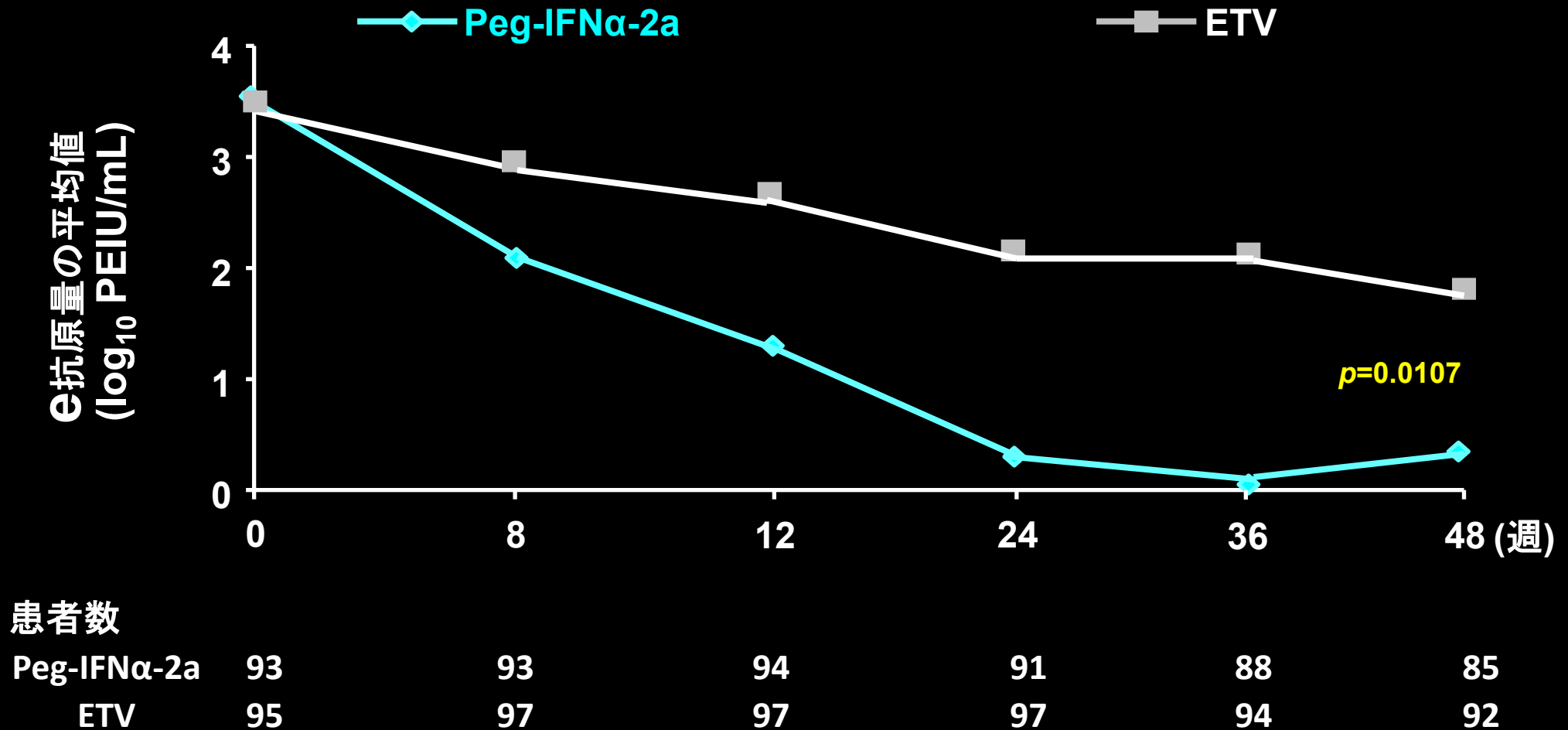
Peg-IFN α -2a	13/80	15/79	15/76	15/72	13/70
ETV	6/89	6/91	6/91	6/88	6/86

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

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

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

HBe抗原量(平均値)の推移



*p-value at week 48

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

ETV-PegIFN α 2a Sequential療法

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

ETV-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:

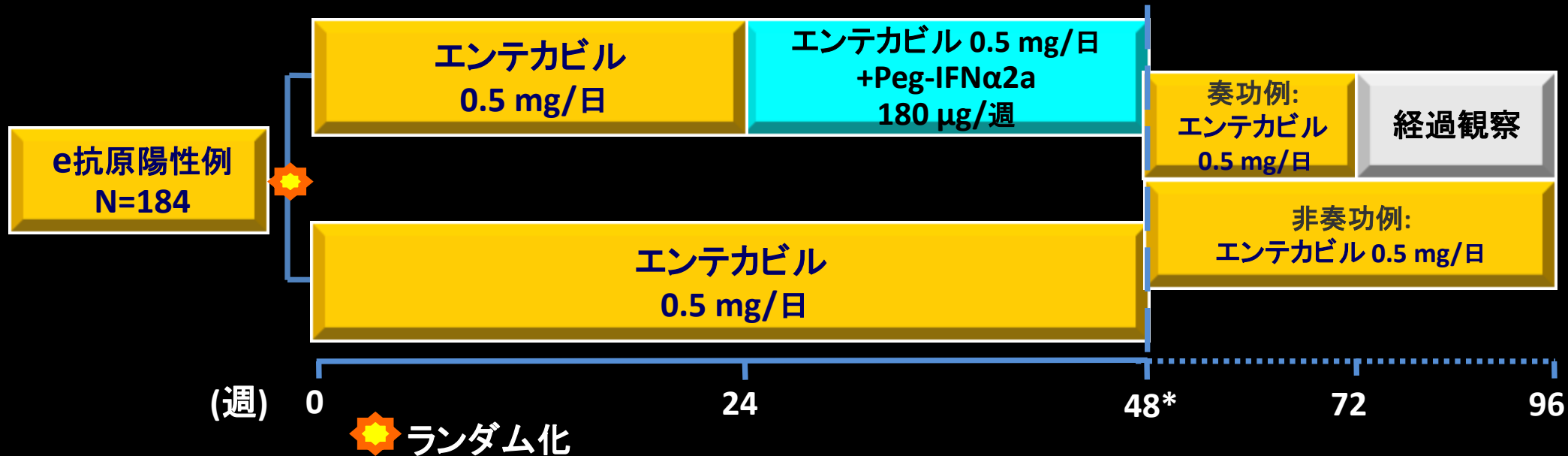
Patients with maintained virological response on ETV who switch to a fine course of PegIFN α -2a achieve significantly higher rates of HBeAg seroconversion /HBs Ag clearance than continuing on ETV. HBeAg loss + HBsAg<3000 IU/mL at baseline resulted in high rate Of HBsAg clearance(19%)

Hepatology 300A 2012

ETV-PegIFN α 2a Add on療法

19: Sonneveld M. J. et al.

Parallel 2 : HBV treatment and Clinical Trials



- 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



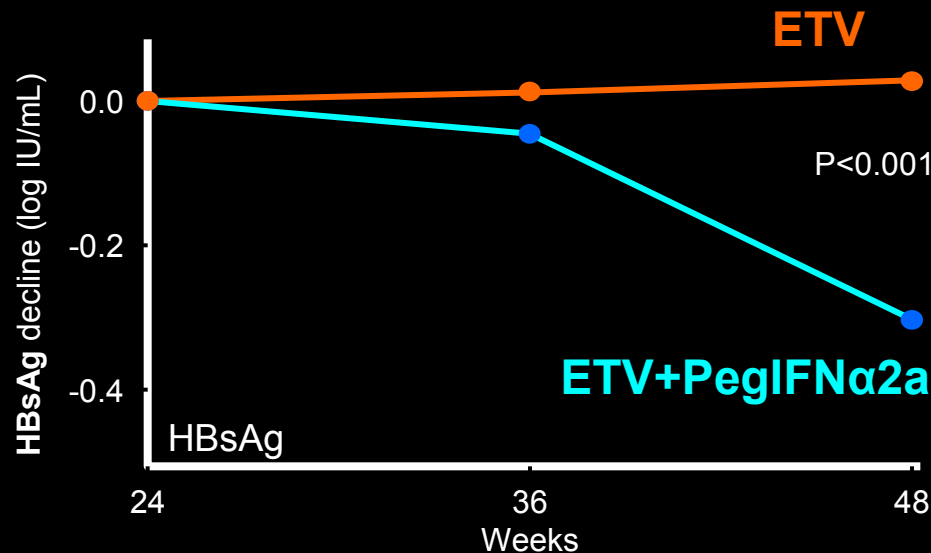
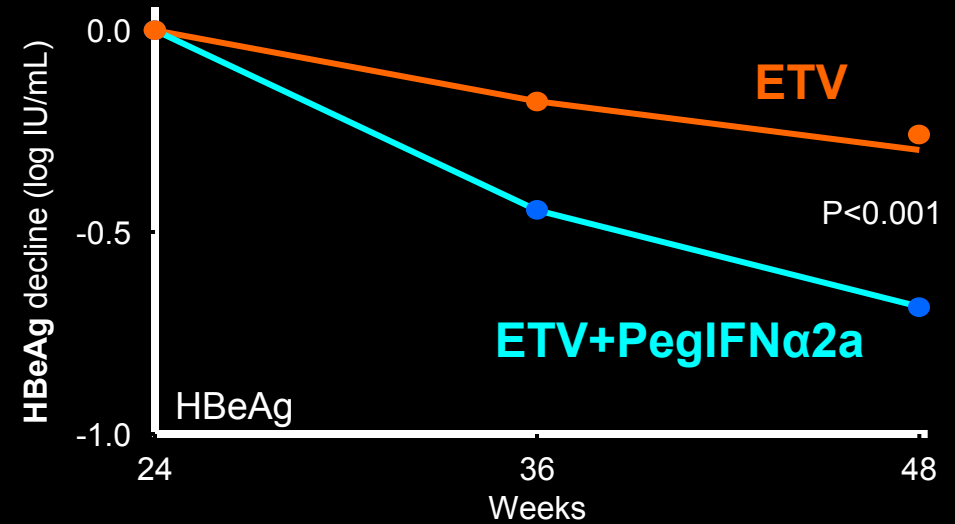
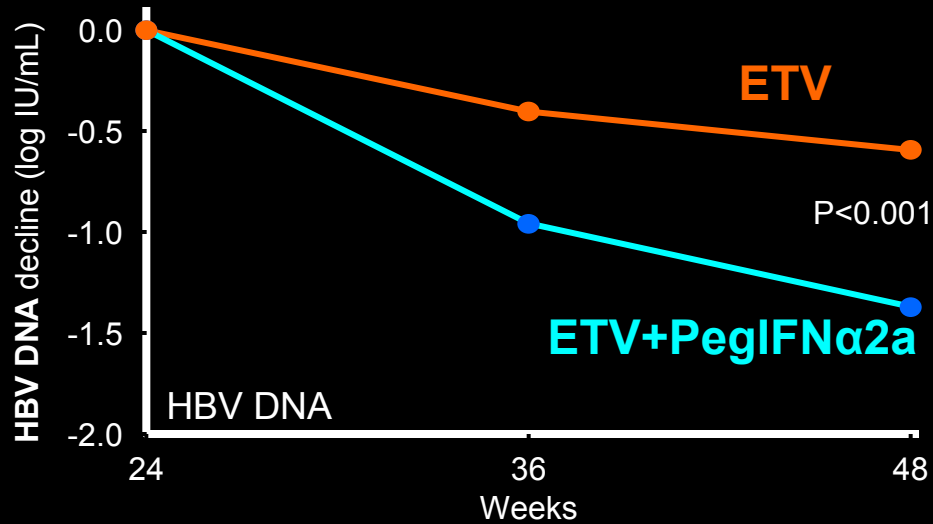
ETV-PegIFN α 2a Add on療法

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)

ETV-PegIFN α 2a Add on療法

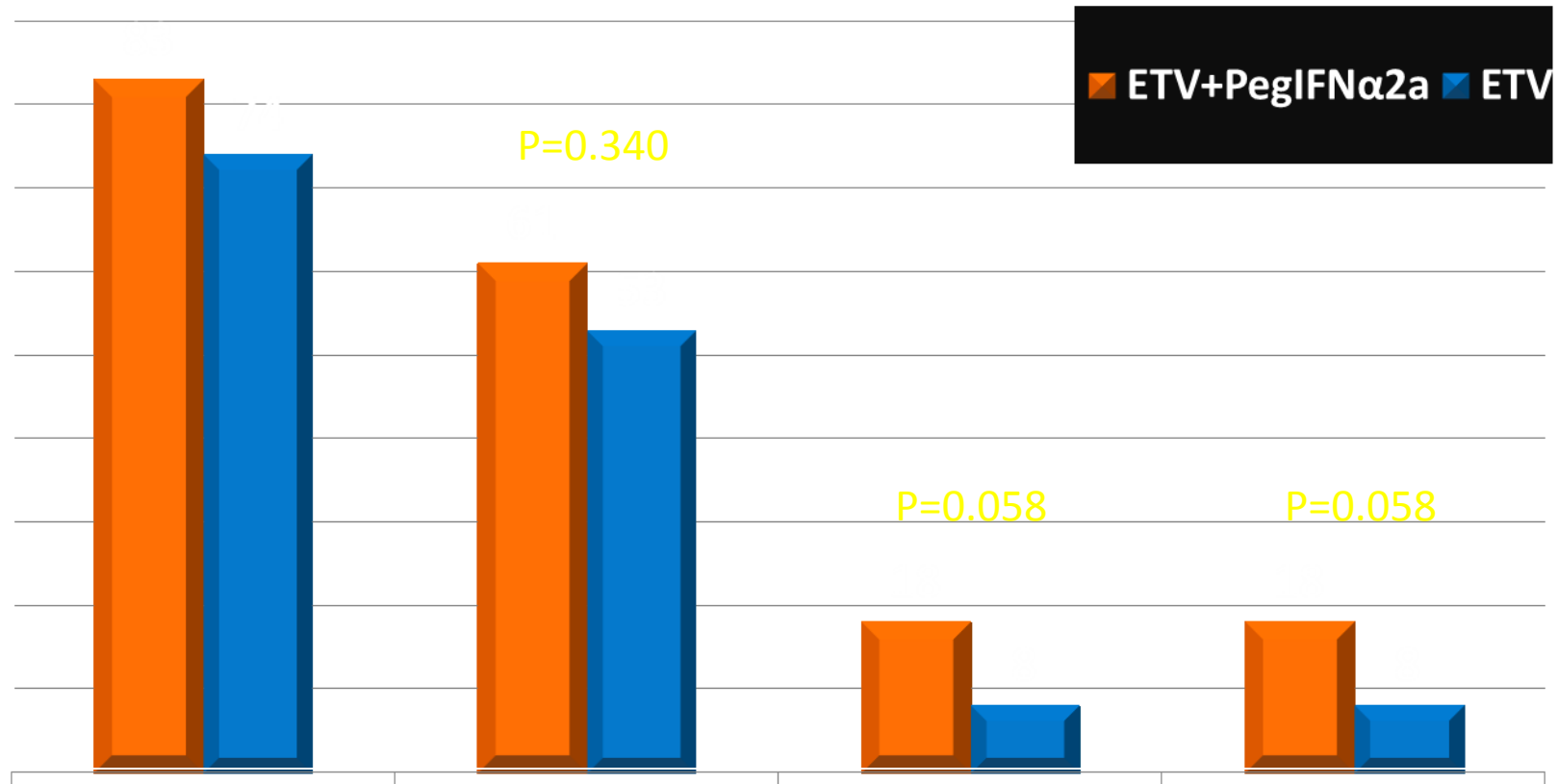
無作為化後のHBV DNA量, HBe抗原量, HBs抗原量の推移



ETV-PegIFN α 2a Add on療法

ウイルス学的効果(48週)

P=0.523



ETV-PegIFN α 2a Add on療法

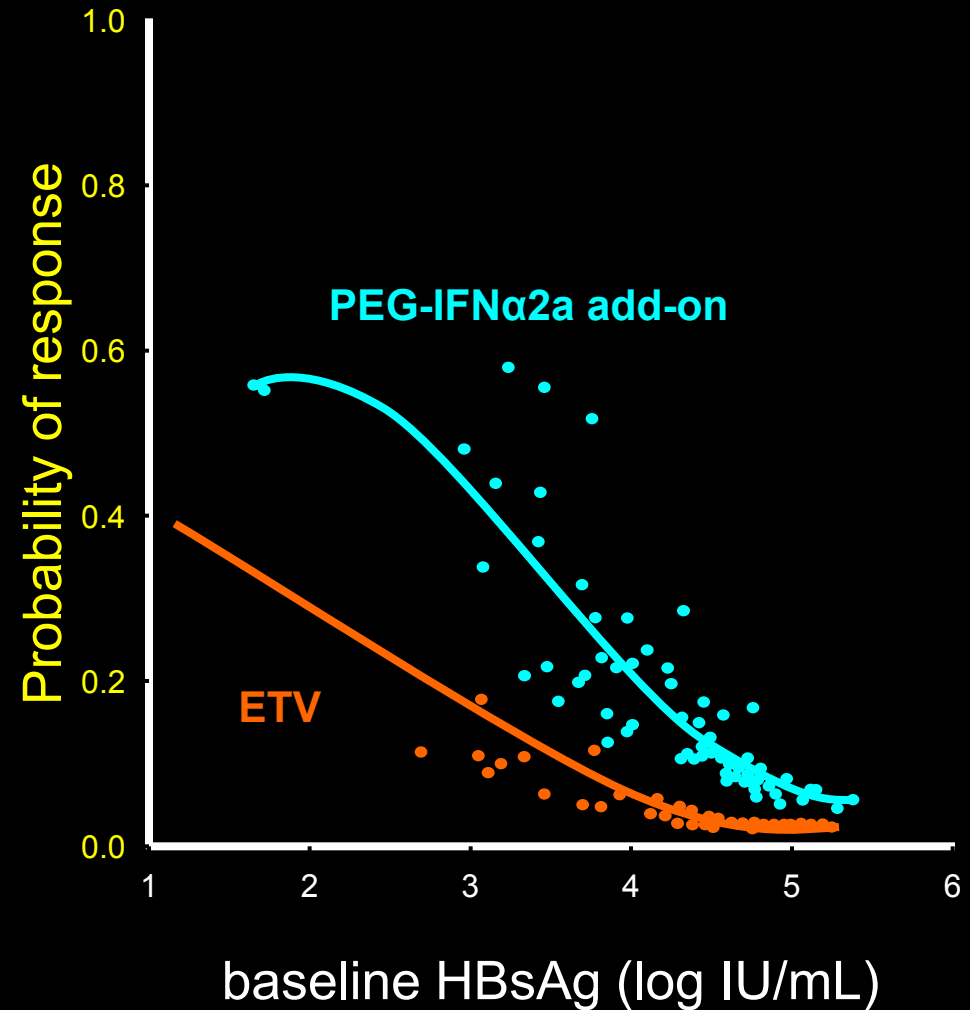
奏功に関連する因子

		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	($\times$ 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	(PegIFN α 2a add-on vs ETV)	2.41(0.92-6.34)	0.068

ETV-PegIFN α 2a Add on療法

PEG-IFN α -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



ETV-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)

Conclusion:

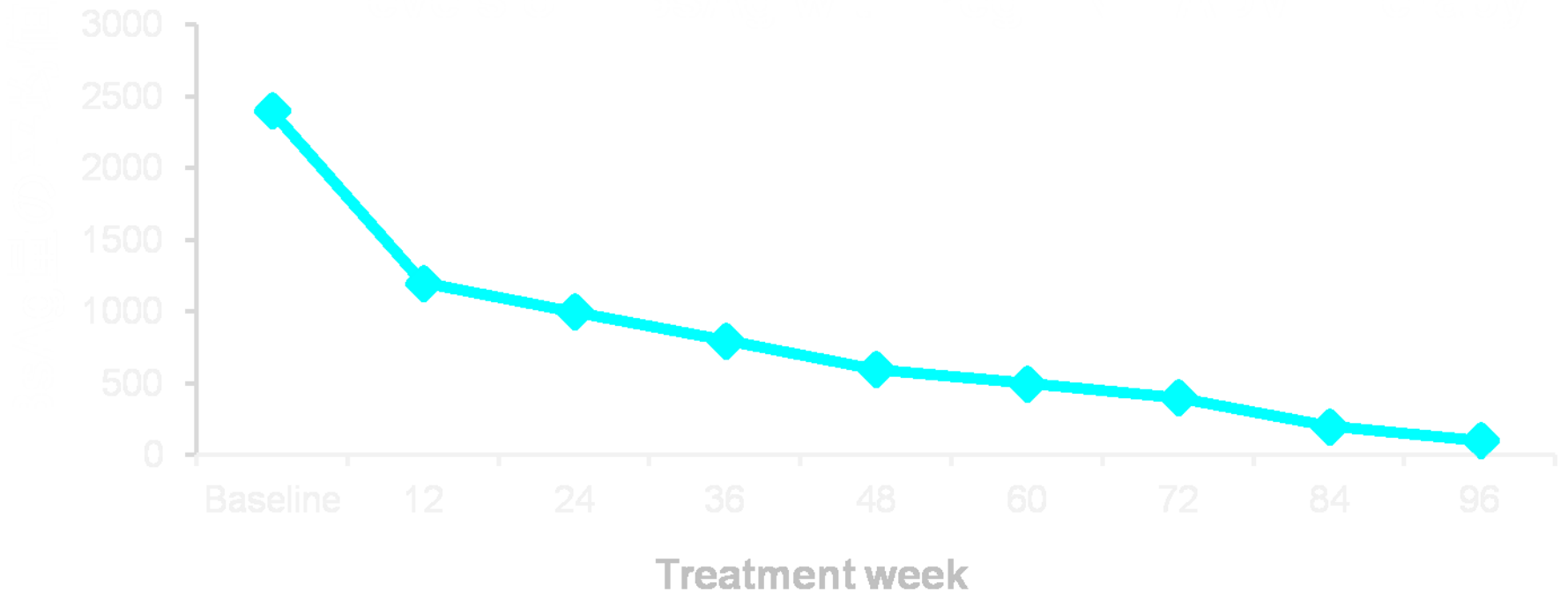
A 24 week add-on PEG-IFN treatment increases HBsAg decline And clearance of HBeAg and may therefore improve the chances of finite treatment in HBeAg positive CHB patients treated with ETV.
Hepatology 199A 2012

欧州肝臓学会2011の報告 (B型肝炎)

- ◆ 併用療法
- ◆ 96W長期投与

PegIFN + ADV併用療法

- Pilot study evaluated efficacy/safety of PegIFN + ADV for 96 weeks in HBeAg(-) Chinese patients (N=25)
- Marked decline in HBsAg levels on treatment

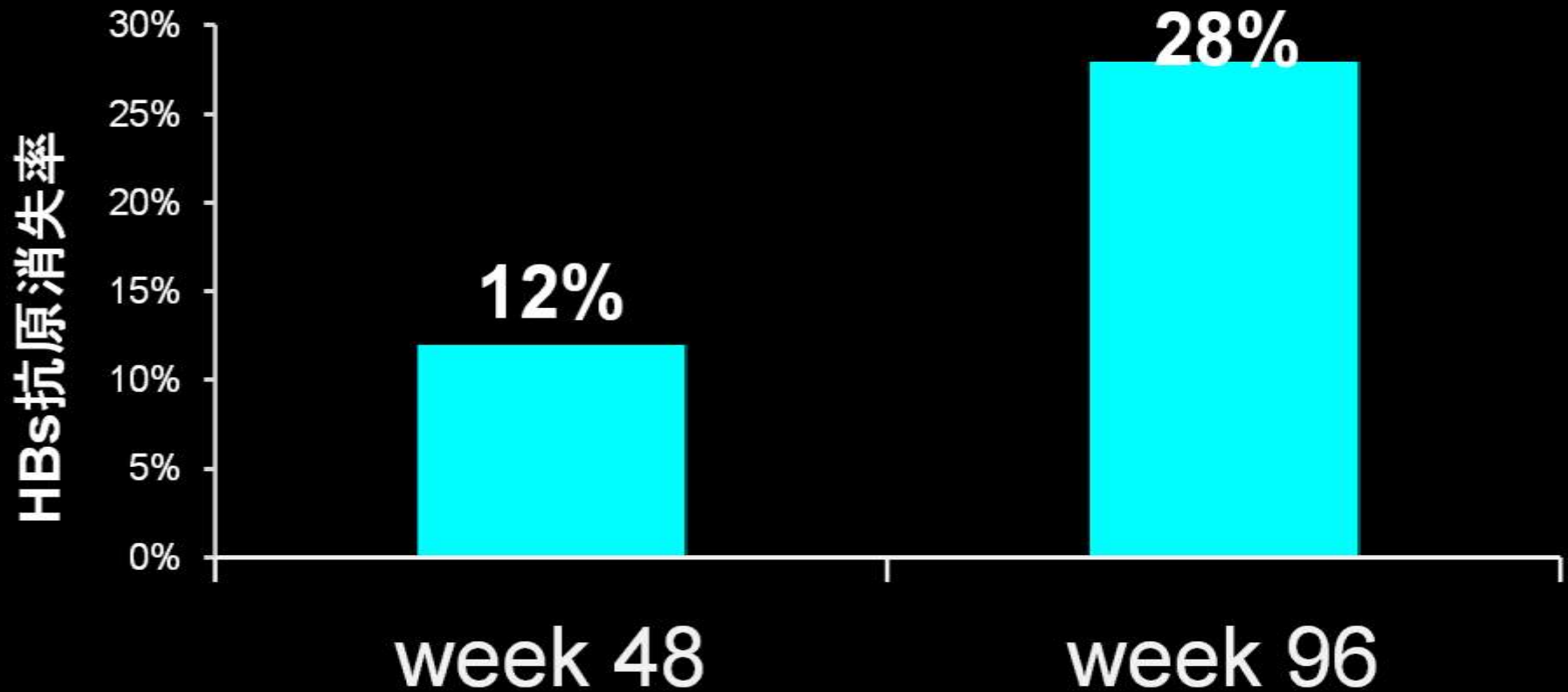


Cao Z, et al. 46th EASL, Berlin, Germany, March 30-April 3, 2011, Abst. 705.

PegIFN + ADV併用療法

96週間治療のHBs抗原消失率は28%であった。

- At week 48, all had undetectable HBV DNA



各種治療法別HBs抗原消失率

