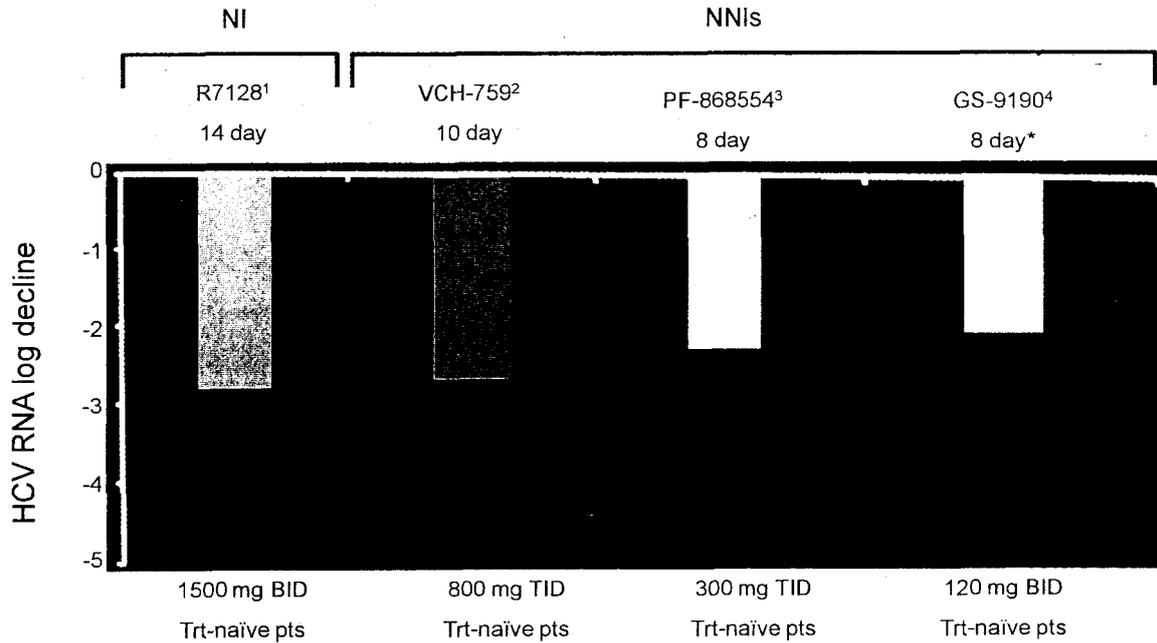


ポリメラーゼ阻害剤(単剤)のHCV RNA低下作用 (投与期間: 8 - 14 日間)



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

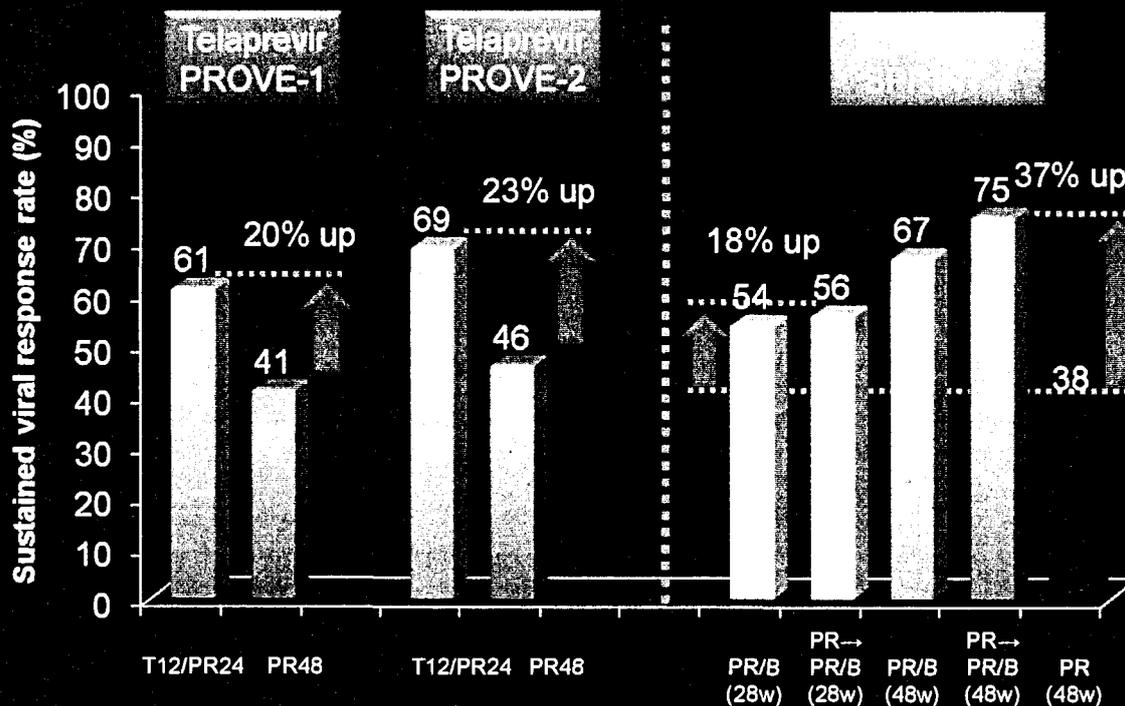
*Median decline

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:

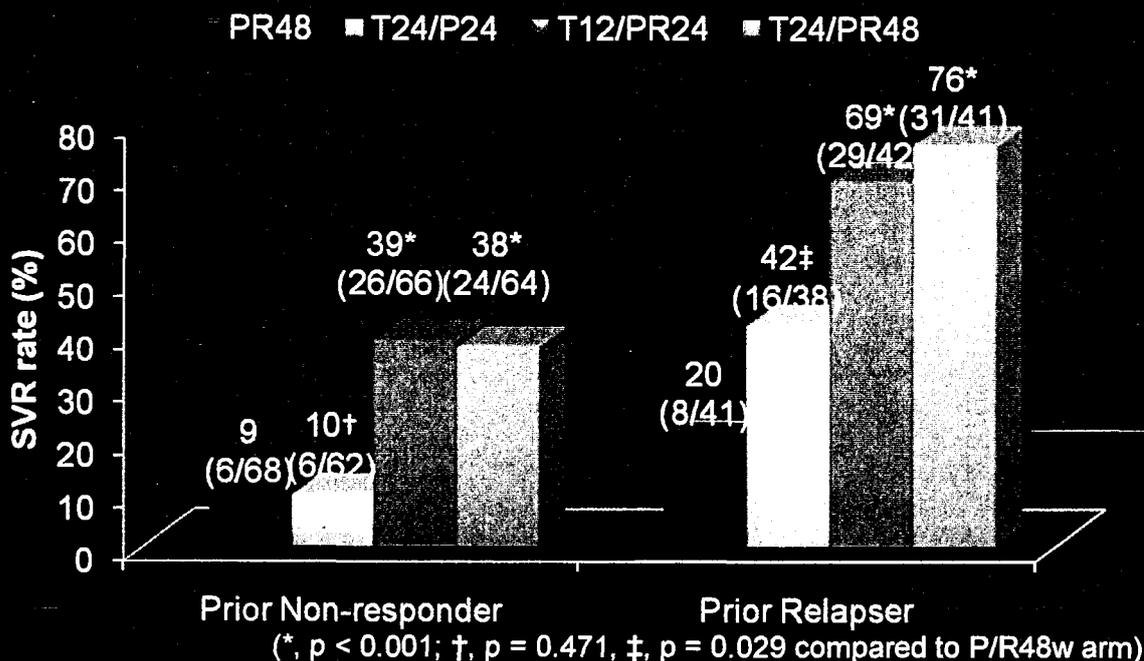
Protease inhibitor
Polymerase inhibitor
NS5A inhibitor

Protease inhibitor との併用試験における著効率の比較



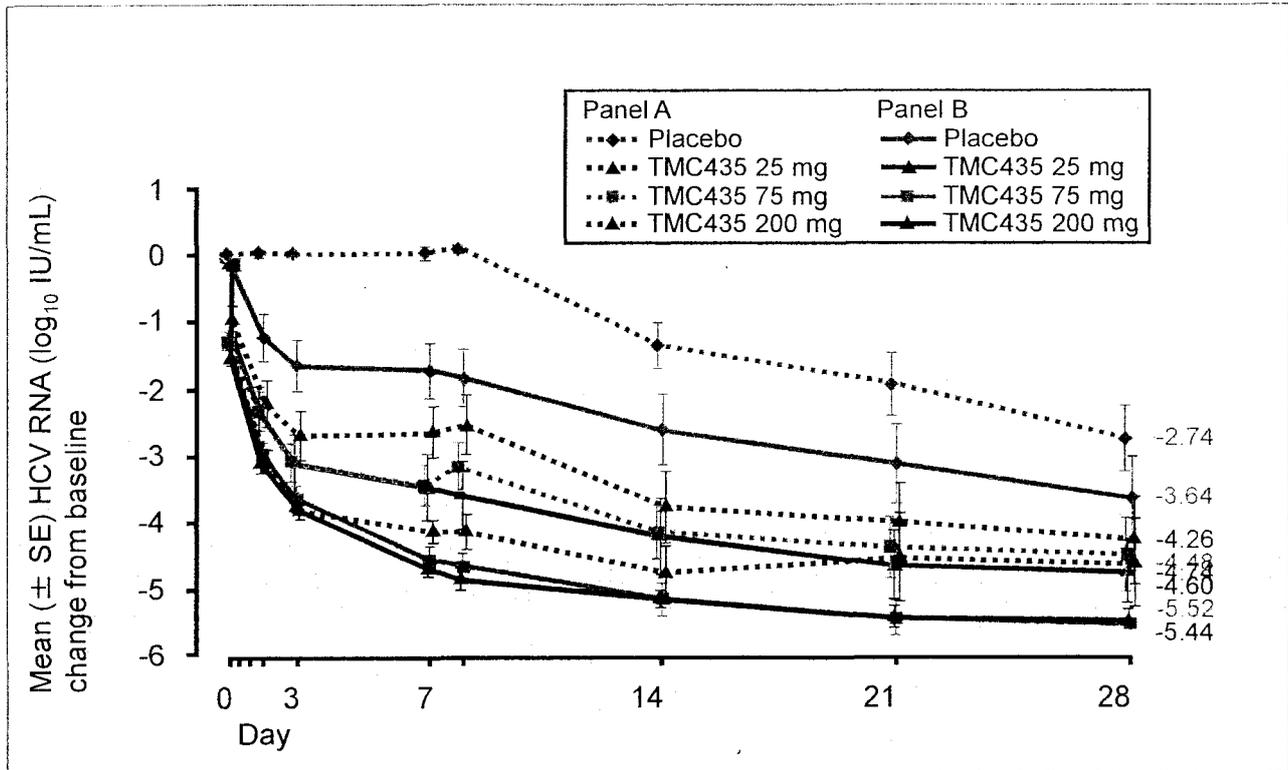
(PROVE-1: McHutchison JG, et al. NEJM 2009;360:1827-1838)
 (PROVE-2: Hezode C, et al. NEJM 2009;360:1839-1850)
 (SPRINT-1: Kwo, et al. #4. EASL 2009)

過去の治療歴別著効率 (PROVE 3)



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

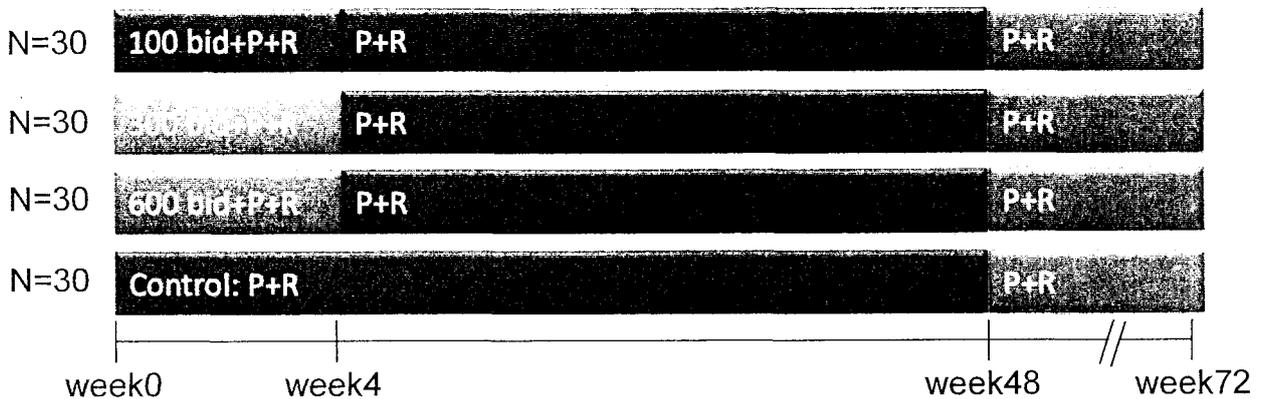
Treatment	TMC24 PR24	TMC24 PR24	TMC12 PR24	TMC24 PR24	SoC
Dose	75mg q.d.	75mg q.d.	150mg q.d.	150mg q.d.	
Patients	78	75	77	79	77
Week-24	67/73 (92%)	65/67 (92%)	68/74 (92%)	73/78 (94%)	4/18 (22%)
SVR4	59/65 (91%)	56/60 (93%)	57/61 (93%)	63/68 (93%)	NA
SVR12	32/33 (97%)	27/79 (93%)	32/36 (89%)	29/32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

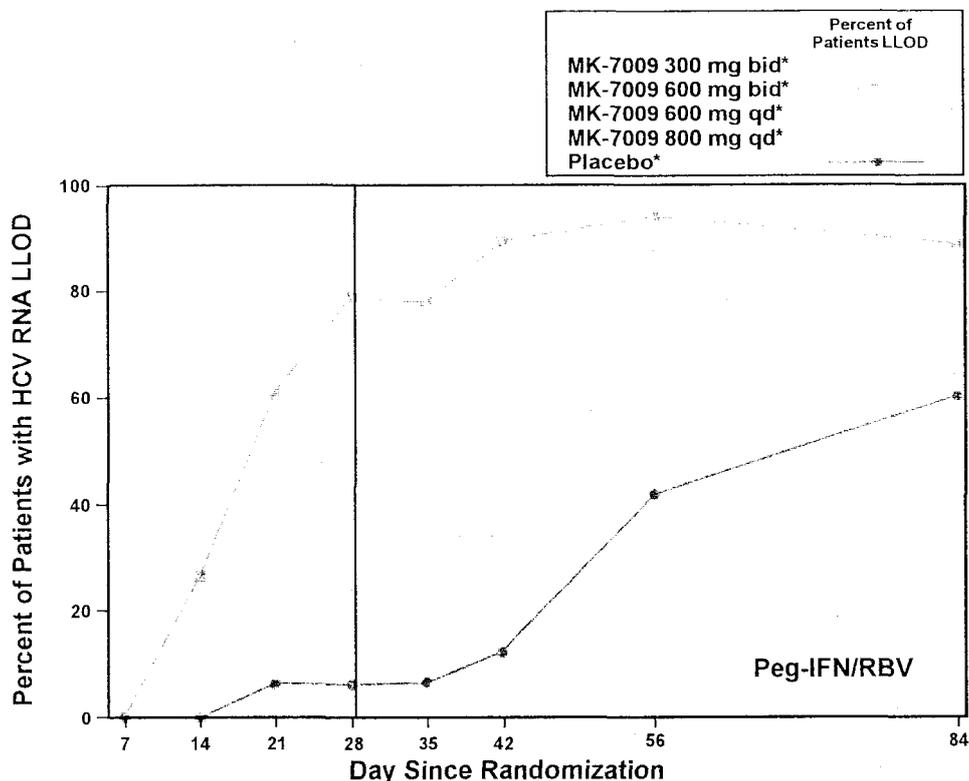


P: Peg-IFN

R: Ribavirin

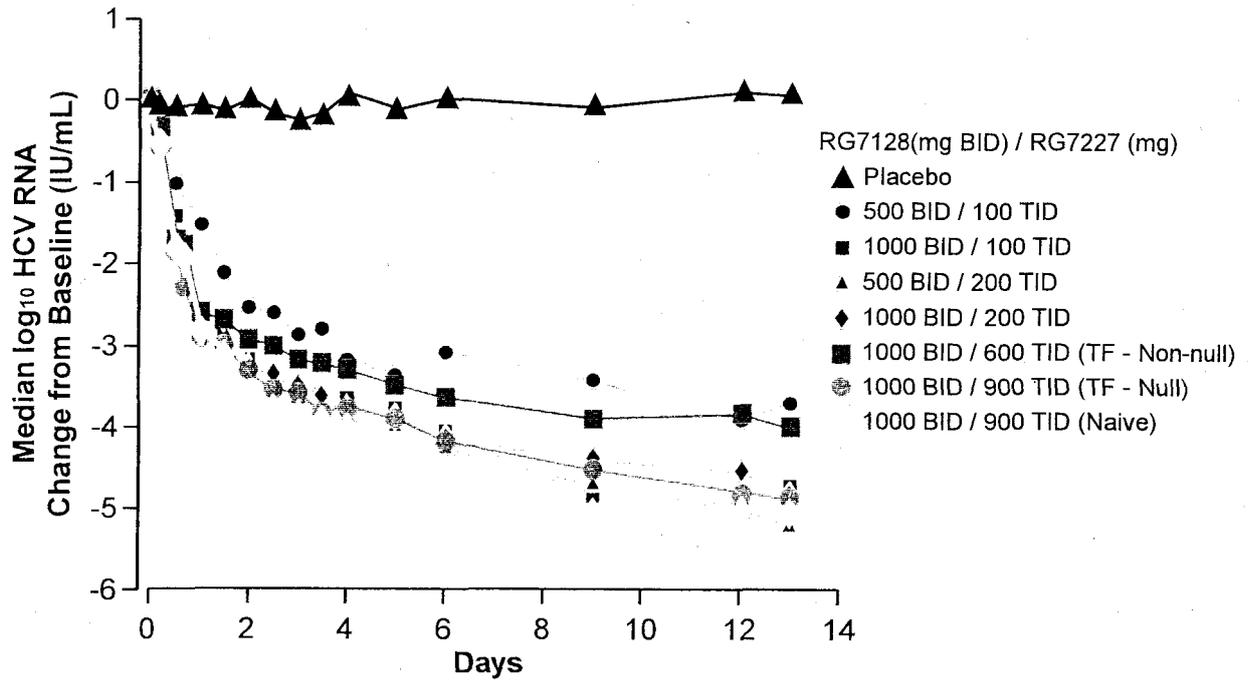
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880763?term=MK-7009&rank=5>

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



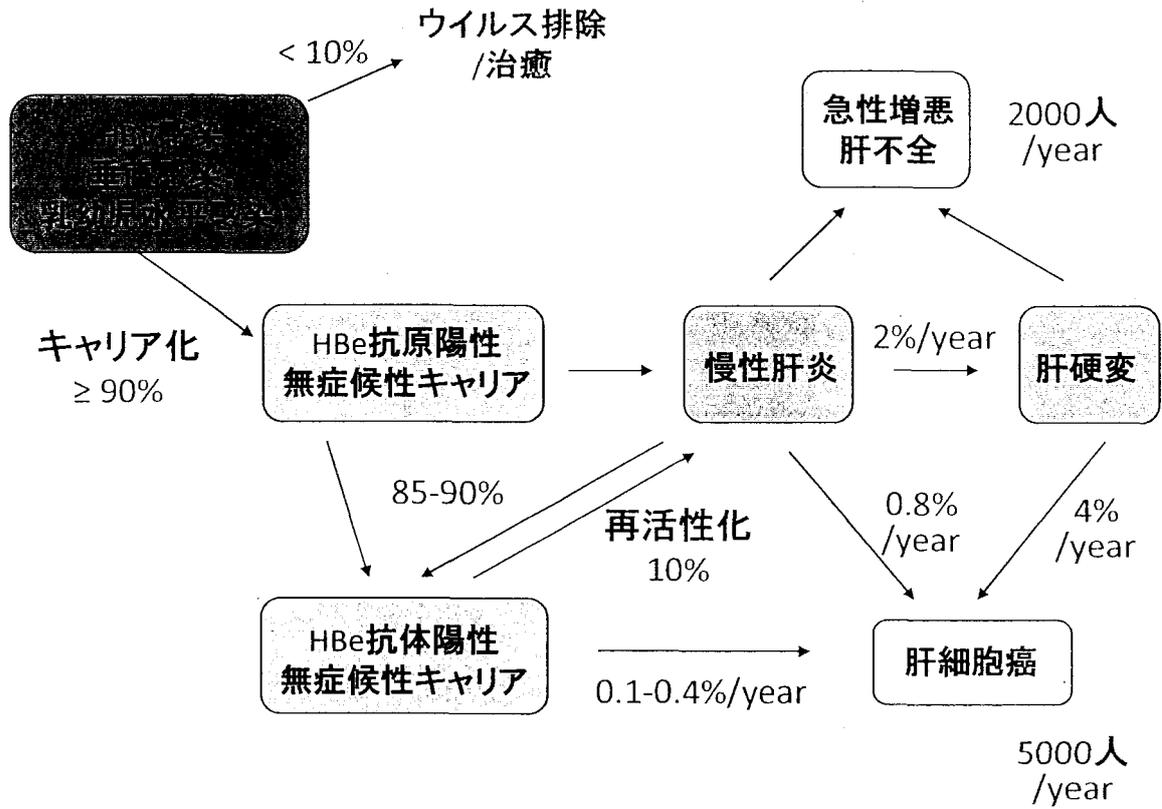
- HCV RNA kinetics show continued viral suppression even after MK-7009 dosing ended on day 28

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

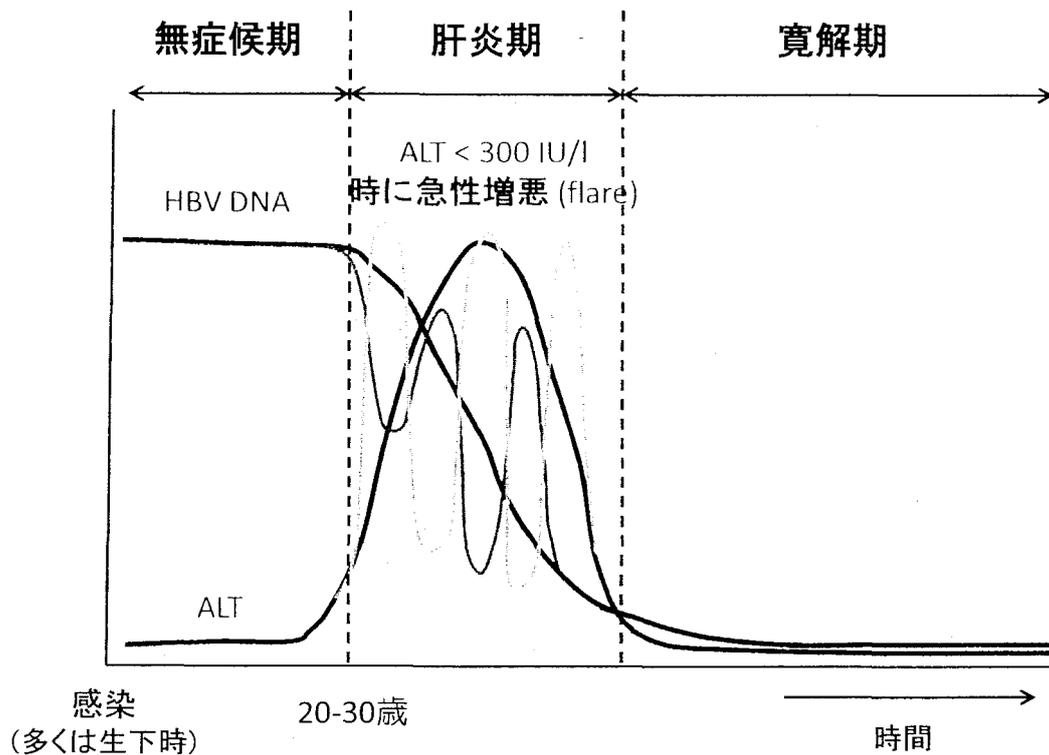


B 型 肝 炎

HBVキャリアの臨床経過



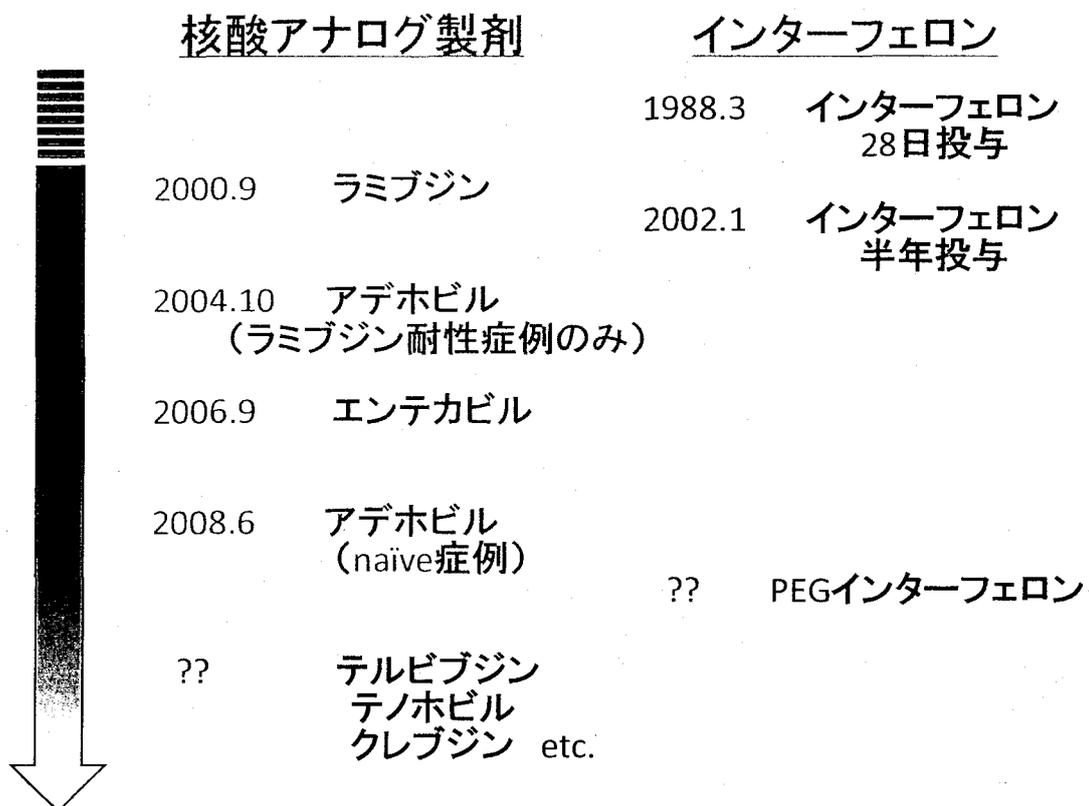
HBVキャリアの自然経過



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型肝炎慢性肝疾患に対する抗ウイルス製剤認可の過程



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%

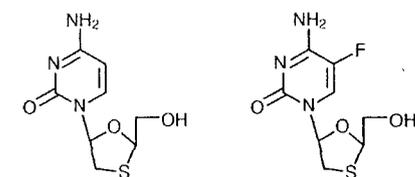
(文献)1. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1206-17.

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

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

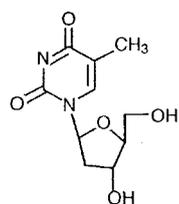
抗HBV剤として用いられる核酸アナログの種類

L-nucleoside

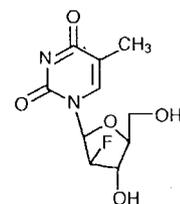


Lamivudine (LAM)

Emtricitabine (FTC)

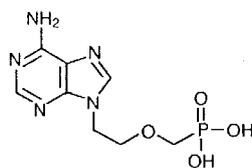


Telbivudine (LdT)

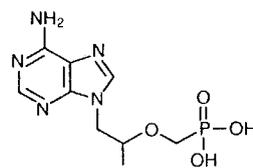


Clevudine (L-FMAU)

Acyclic phosphonate

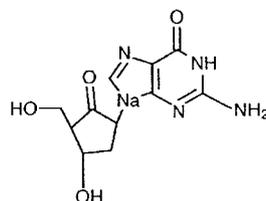


Adefovir (ADV)



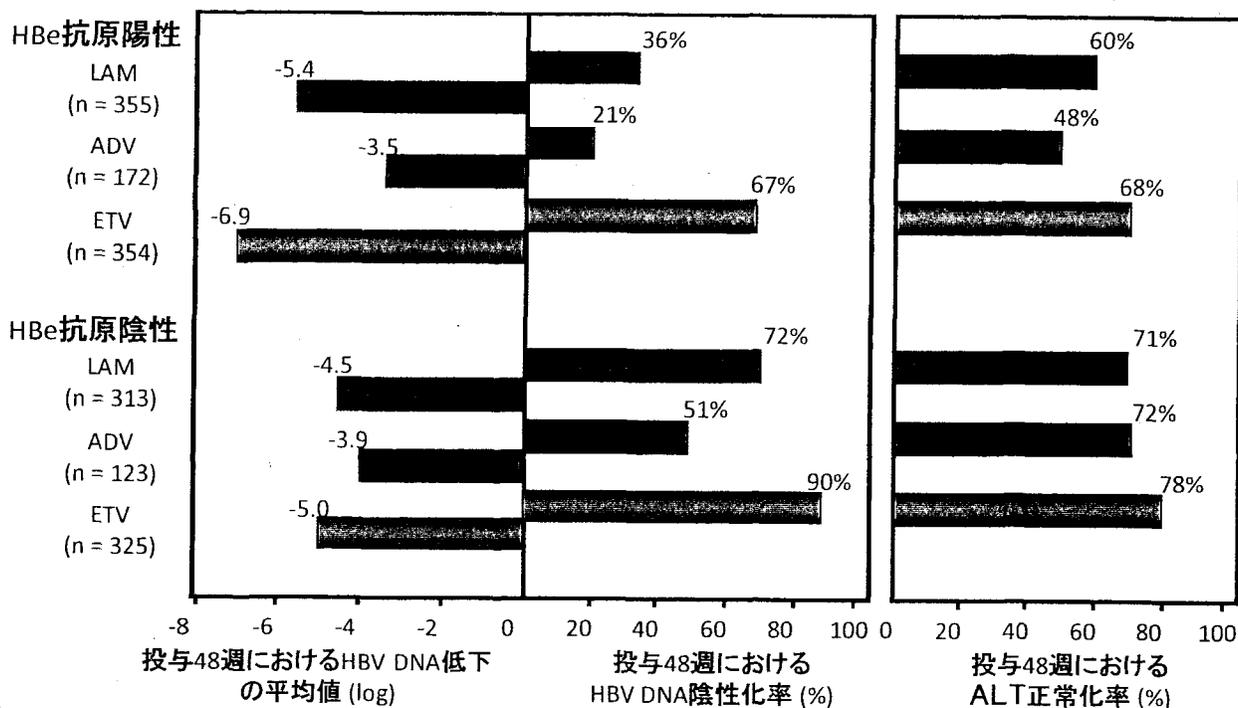
Tenofovir (TDF)

Cyclopentane



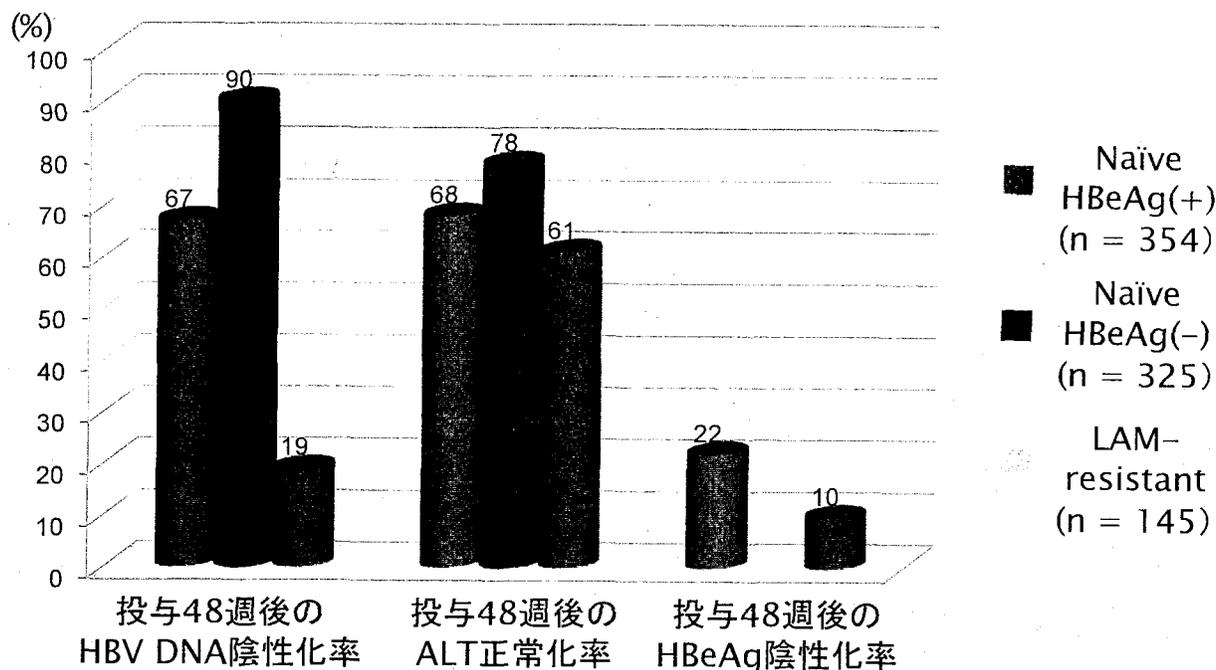
Entecavir (ETV)

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



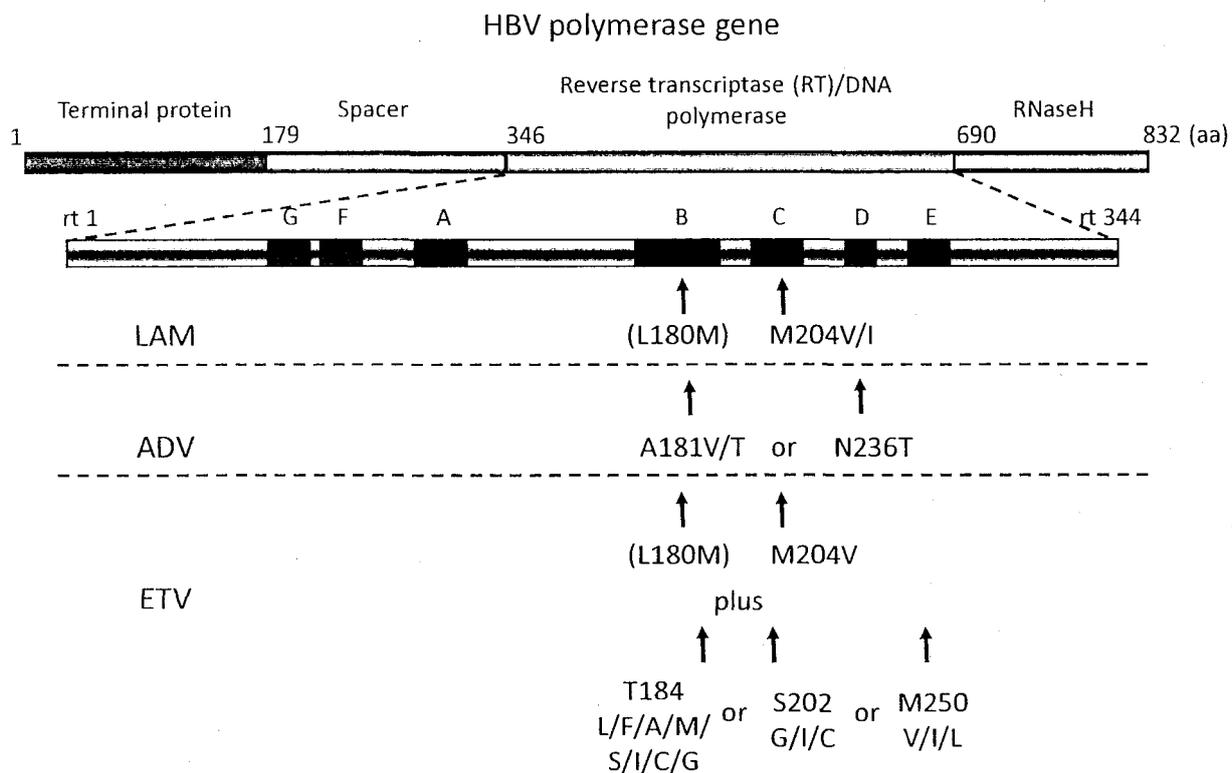
1. Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348: 800-7. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2003; 348: 808-16.
3. Chang TT, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1001-10. 4. Lai CL, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20.

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

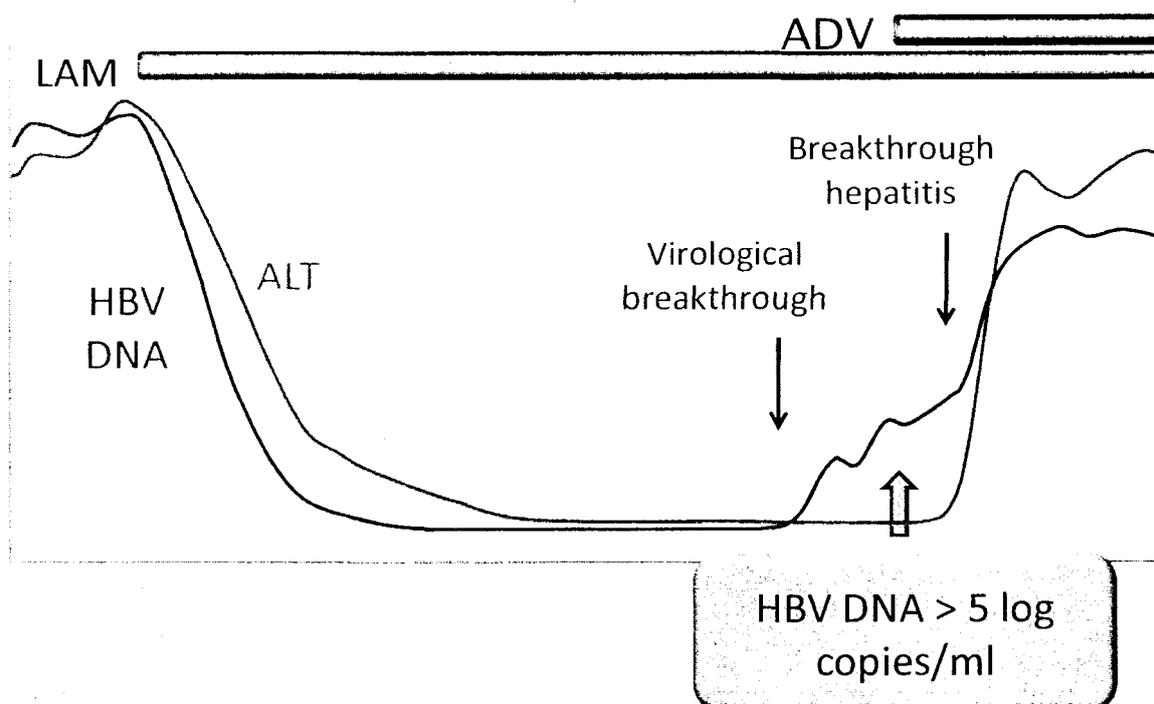


文献:
1) N Engl J Med 2006; 354: 1001.
2) N Engl J Med 2006; 354: 1011.
3) Gastroenterology 2006; 130: 2039.

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



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 ADV plus LAM	1 yr	18%
	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

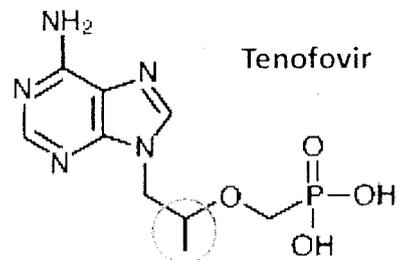
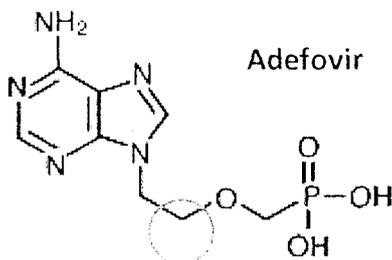
- LAM/ADV 2剤併用へ切り替え
- ETV/ADVへの切り替え
- Tenofovir (TDF)への切り替え

テノビル

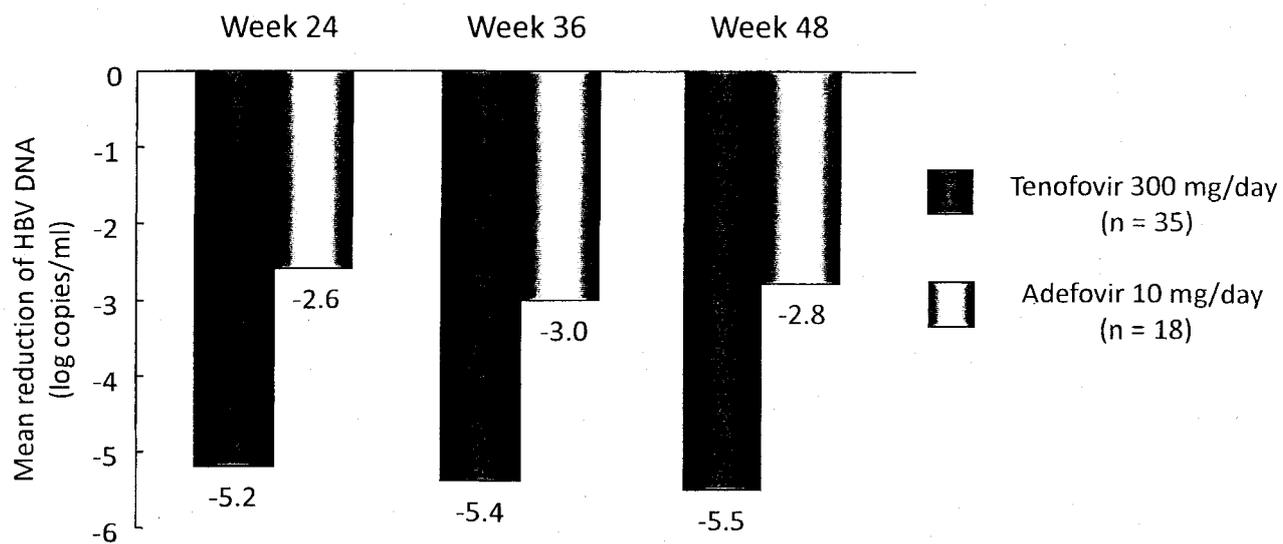
テノビルはすでに HIV感染症に対する治療薬として認可されている。

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



van Bömmel F, et al. Hepatology 2004; 40: 1421-5.