

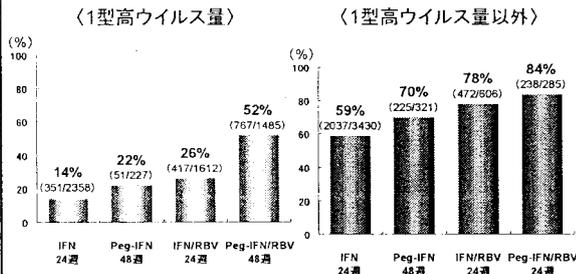
## 肝機能障害について (今後の肝炎治療)

大阪大学医学部附属病院院長  
林 紀夫

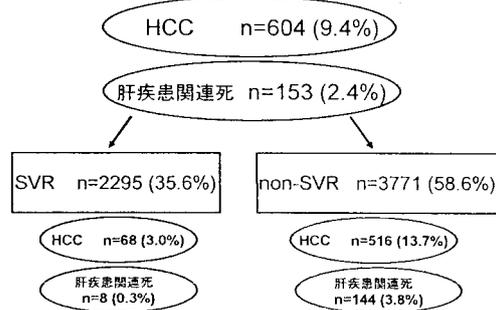
### C型肝炎に対するインターフェロン治療の変遷

1. IFN単独治療 (1992年)
2. IFNとリバビリンの併用 (2001年12月)
3. IFN長期投与 (2002年2月)
4. Peg-IFN  $\alpha$ -2a単独治療 (2003年12月)
5. Peg-IFN  $\alpha$ -2bとリバビリンの併用 (2004年12月)
6. 在宅自己注射 (2005年4月)
7. Peg-IFN  $\alpha$ -2bとリバビリンの併用の適応拡大 (2005年12月)
8. Peg-IFN  $\alpha$ -2aとリバビリンの併用 (2007年3月)

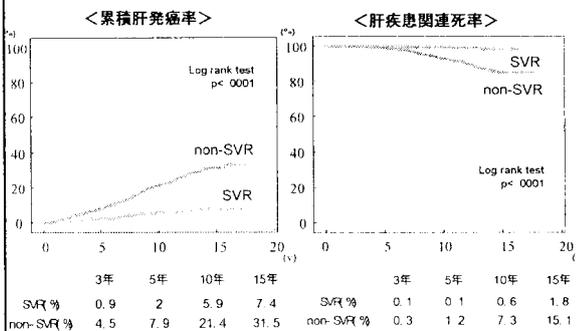
### 治療方法別の著効率(PPS)



C型慢性肝炎患者 6443例



### 肝発癌率・肝疾患関連死亡率(全症例)



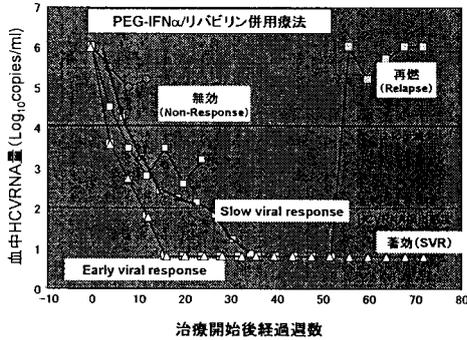
### Osaka Liver ForumにおけるPeg-IFN/Ribavirin併用療法

解析対象  
 ・ OLF関連施設において、Peg-IFN  $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法を開始登録されたC型慢性肝炎 2788例

> 72週以上経過したgenotype1型高ウイルス量 1173例  
 (標準投与量開始922例)

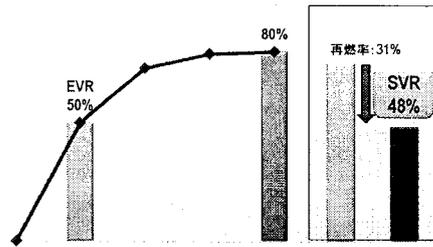
> 48週以上経過したgenotype1型高ウイルス量以外 385例  
 (標準投与量開始298例)

IFN治療における血中HCV RNA量の  
変動と治療効果の判定



Genotype 1型高ウイルス量の治療成績

経時的HCV-RNA陰性化率、著効率  
—1High, PPS解析、標準投与量開始例—



性別・年齢別の著効率

—1High, PPS解析、標準投与量開始例—

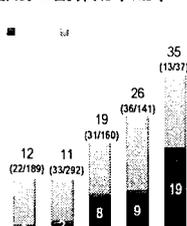
	男性	女性	p value
65歳未満	49.7% (148/298)	53.8% (98/182)	0.37
65歳以上	38.2% (21/55)	31.1% ↓ (19/61)	0.43
p value	0.12	<0.01	

副作用中止率 (48週まで、Ribavirin単独中止を含む)  
—1High、標準投与量開始例—

副作用中止率 17% (135/819)

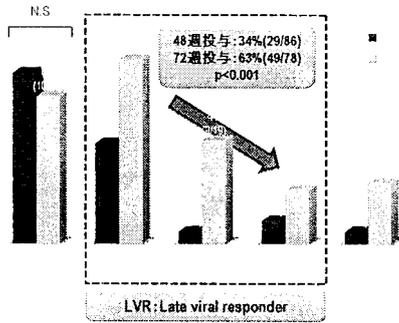
中止理由	<65y.o. 13%	65y.o.≤ 28%
貧血・ヘモグロビン減少	19 (22%)	19 (39%)
発疹・掻痒症	13 (15%)	8 (16%)
鬱症状	8 (9%)	4 (8%)
肝炎感	2 (2%)	6 (12%)
白血球減少 好中球減少	5 (6%) 2 (4%)	2 (4%)
精神症状(鬱以外)	7 (8%)	
甲状腺機能異常	4 (5%)	1 (2%)
倦怠感	4 (5%)	
脳出血・脳梗塞	1 (1%)	1 (2%)

年齢別の副作用中止率

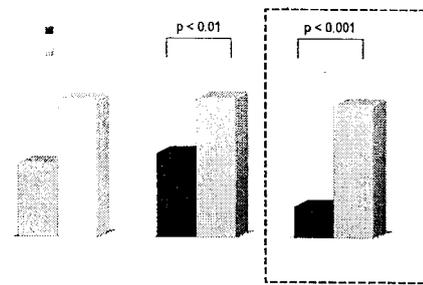


72週延長投与の治療効果

### HCV-RNA陰性化時期別の著効率(48週 vs. 72週)



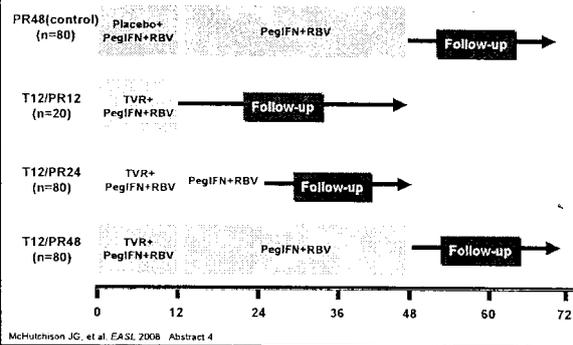
### LVR例における著効率(年齢65歳区分)



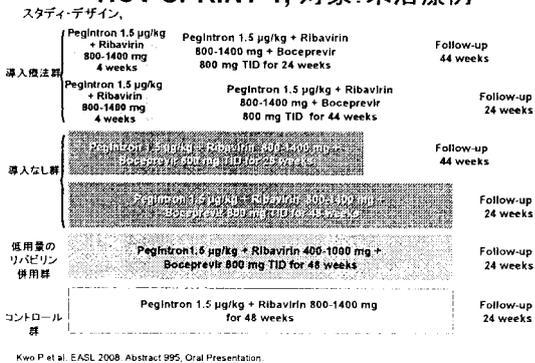
### 新たなC型肝炎治療薬の開発

抗ウイルス作用の増強	免疫賦活作用の増強
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 新しいIFN製剤 Albupheron</li> <li>✓ 新しいリバビリン様製剤 Viramidine, Taribavirin</li> <li>✓ HCV選択的抗ウイルス剤 Telaprevir, Boceprevir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ DNAワクチン</li> <li>✓ DCワクチン</li> <li>✓ TLRアゴニスト CPG10101, Isatorbine, ANA975</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ポリマー-ゼ阻害剤 NM-283, HCV-796, R1626, R7128</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitazoxanide</li> </ul>

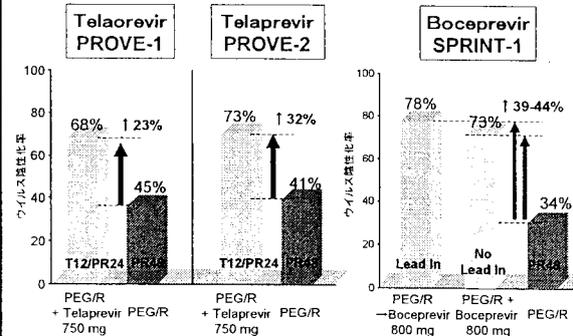
### Telaprevir(PROVE 1)



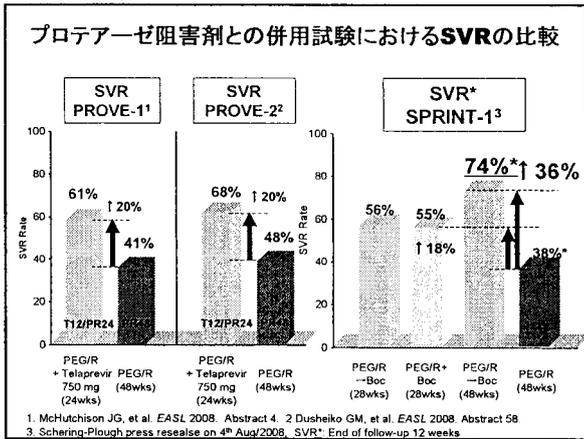
### Boceprevir 第2相開発試験 -HCV SPRINT-1, 対象:未治療例-



### プロテアーゼ阻害剤との併用試験における投与開始12週時ウイルス陰性化率の比較



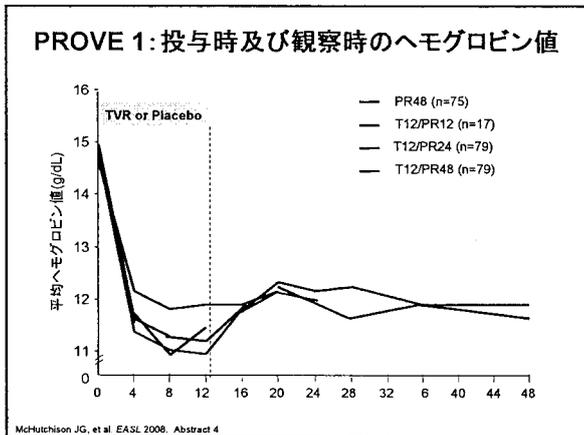
1. McHutchison JG, et al. EASL 2008 Abstract 4 2. Dusheiko GM, et al. EASL 2008 Abstract 58 3. Kwo P et al. EASL 2008 Abstract 995. SVR\*. End of follow-up 12 weeks.



### PROVE 1:中止の理由となった有害事象

	PR 48 (n=75)		All TVR-based treatment Arms combined (n=175)	
	Week 1-12	After Week 12	Week 1-12	After Week 12
All, n (%)	3(4)	5(7)	31(18)	6(3)
Rash and/or Pruritus	-	1(1)	12(7)	-
Anemia	-	-	3(2)	-
Gastrointestinal events	1(1)	-	2(1)	1(1)
Psychiatric events (depression, anxiety)	1(1)	-	4(2)	1(1)
Other events, or multiple events	1(1)	4(5)	10(6)	4(2)

McHutchison JG, et al. EASL 2008, Abstract 4

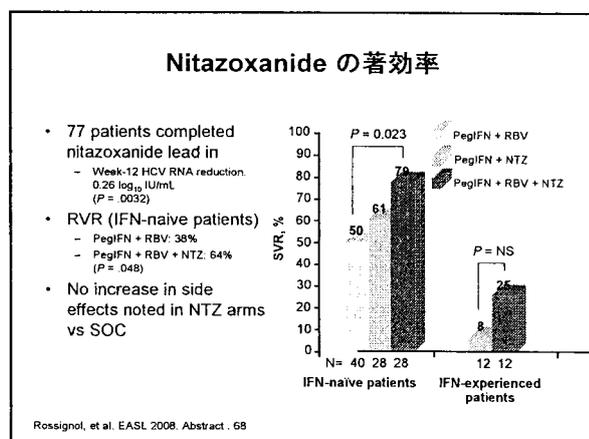
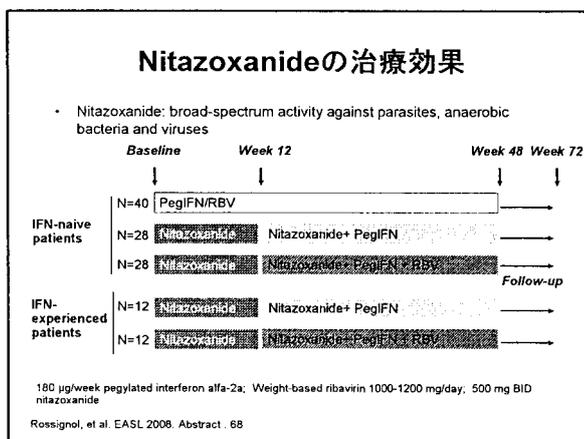


### ポリメラーゼ阻害剤の治療効果

- Significant antiviral effect of R7128 in combination with Peg-IFN alfa-2a/RBV over 4 weeks
  - 5.1 log<sub>10</sub> mean decrease in HCV RNA with R7128 1500mg BID:

Outcome at Week 4, %	PegIFN alfa-2a/RBV +		
	Placebo n = 10	R7128 500 mg BID n = 20	R7128 1500 mg BID n = 20
RVR	10	30	85
Normalized ALT	60	80	70

Lalezari, et al. EASL 2008, Abstract 66



## B型肝炎における抗ウイルス療法

### 1) インターフェロン

- インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$  6ヶ月投与
- ペグインターフェロン $\alpha$ 2a 1年間投与 (臨床試験予定)

### 2) HBV逆転写酵素阻害剤

- ラミブジン (lamivudine) (2000年9月)
- アデフォビル (adefovir dipivoxil) (2004年10月)
- エンテカビル (entecavir) (2006年7月)
- テノフォビル (Tenofovir) 他

### 3) インターフェロン、逆転写酵素阻害剤併用療法

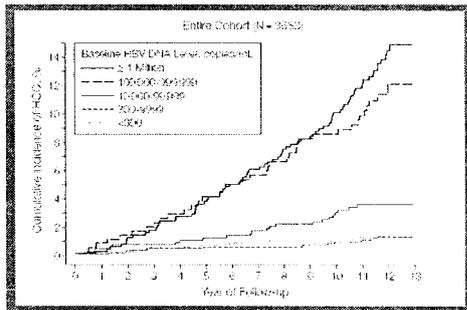
## B型肝炎患者に対する抗ウイルス治療の目標

肝内の炎症の沈静化  
(ALTの正常化)  
B型肝炎ウイルスの増殖抑制  
(HBV DNA低下、HBe抗原  
セロコンバージョン)

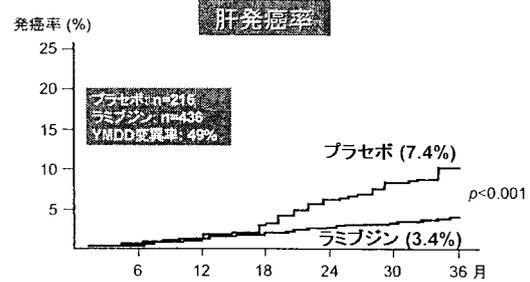


肝病態進展抑制  
(肝硬変、肝癌への進展抑制)

## HBV DNA量と肝癌発症率



## 肝硬変例に対する長期ラミブジン投与の治療効果



## B型肝炎患者の抗ウイルス治療の問題点

- 持続的著効を示す例は少ない  
(治療を止めると再燃する例が多い)
- 治療が長期化  
(治療を終了する判断が難しい)
- 薬剤耐性化  
(新しい抗ウイルス剤との併用が必要)
- 医療費  
(多剤併用療法は医療費がかかる)