

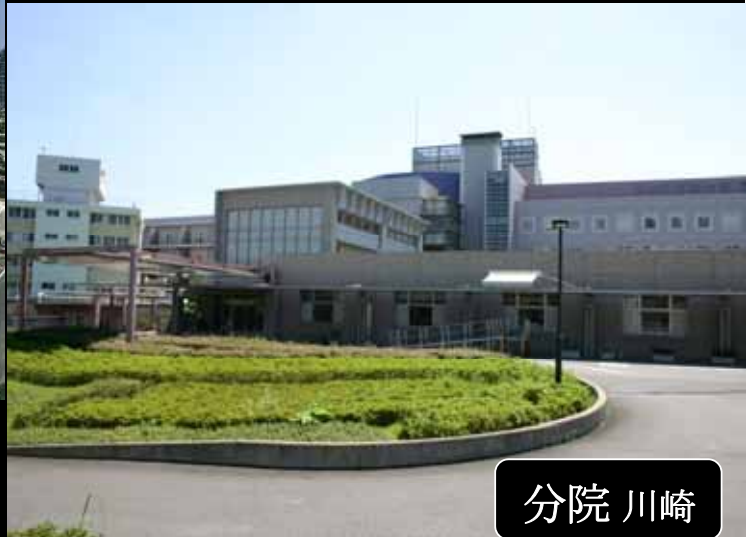
虎の門病院におけるB型・C型肝炎の治療の現状

厚生労働省 2009. 11.11



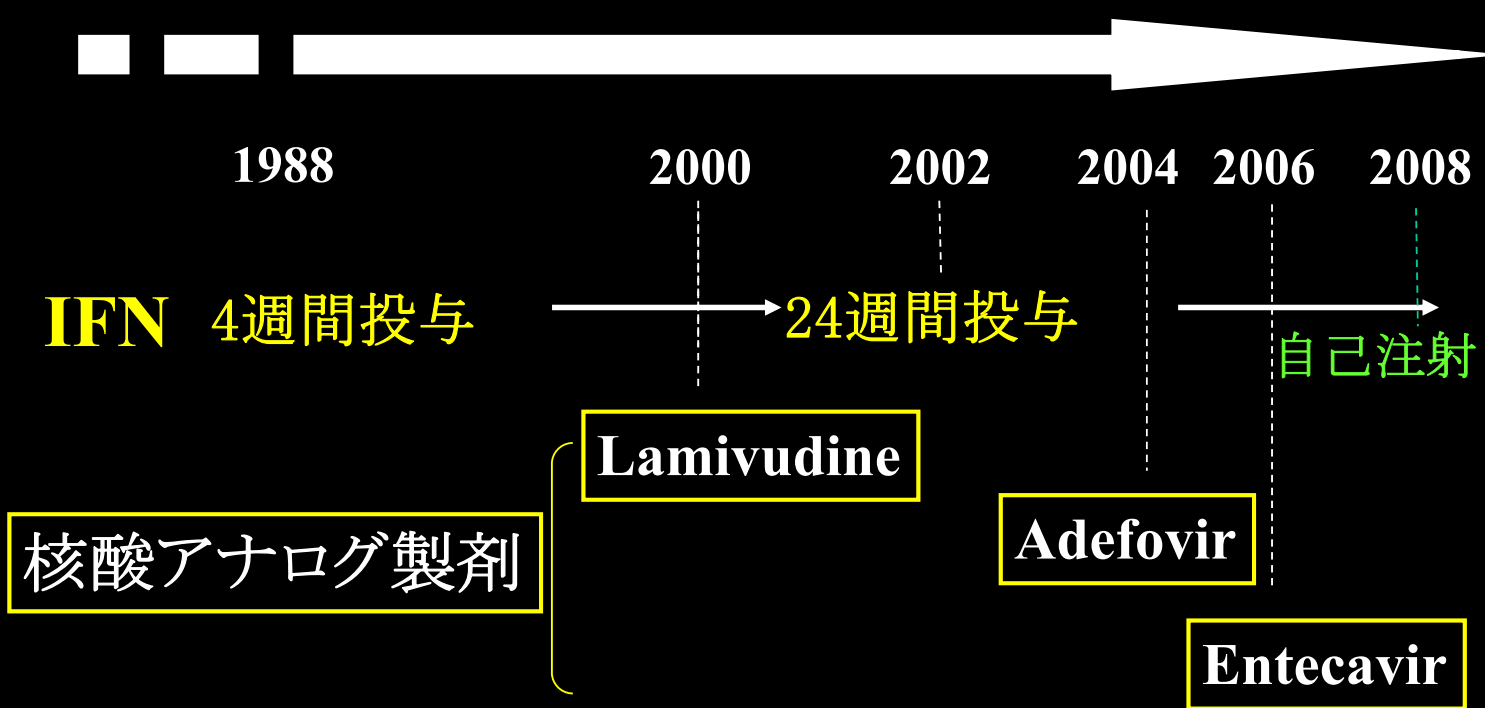
本院 東京

虎の門病院肝臓センター
熊田博光



分院 川崎

B型慢性肝炎の治療法



インターフェロン治療の長期成績

対象

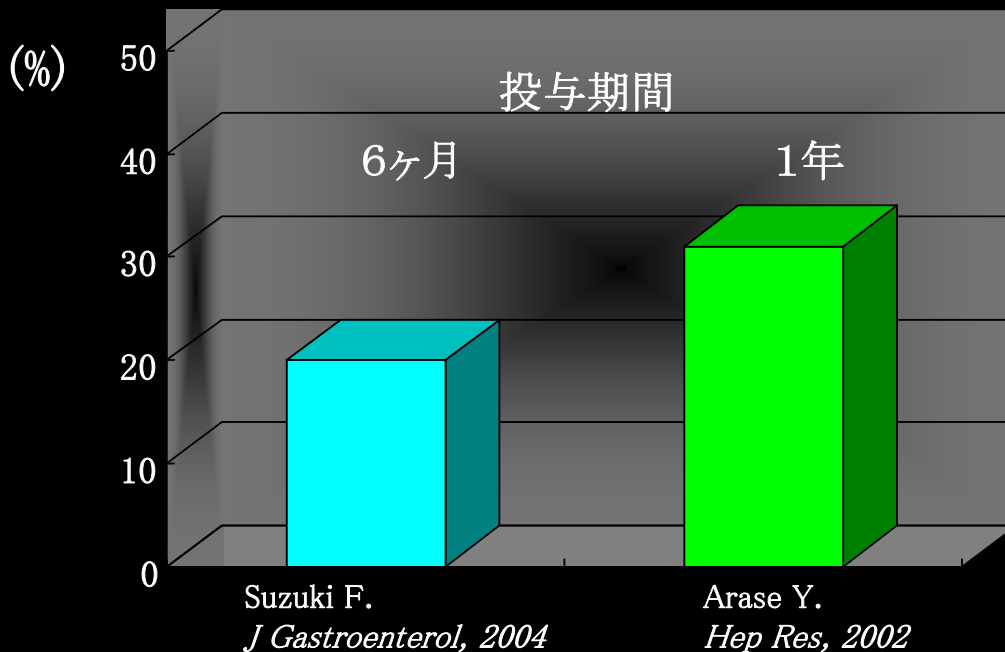
1984年から2008年までにIFN単独療法を施行した症例
(ステロイド離脱療法後のIFN投与例を除く)

Total number	560
Sex (male/female)	424/136
Age (years)*	38 (15-68)
Duration of treatment (weeks)*	26 (1-592)
Follow-up time (years)	7.5 (0.5-21.6)
AST (IU/L)*	71 (18-990)
ALT (IU/L)*	136 (12-1578)
HBeAg (+/-)	371/189
Staging of liver histology (CH/LC)	300/61
HBV genotype (A/B/C/D/H/unknown)	20/35/453/1/1/50

*median (range)

インターフェロン療法の治療効果 HBe抗原陽性症例の著効率-6ヶ月、1年投与- 効果判定(著効)6ヵ月後判定

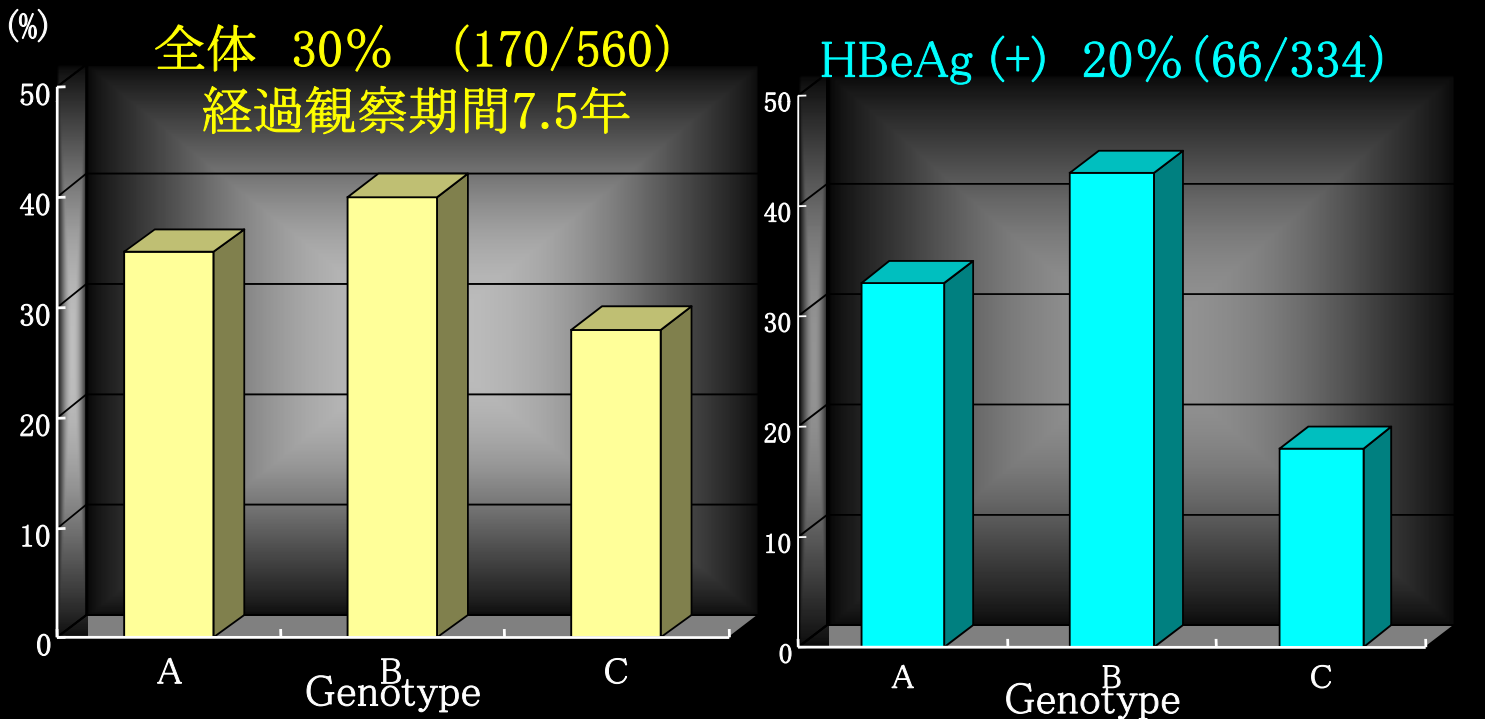
インターフェロン投与終了後6ヶ月の時点でHBeAgの陰性化、
HBV DNA陰性化(TMA < 5.7 LGE/mL)と肝機能の正常化を認めたもの



インターフェロン治療の長期成績

効果判定(著効)

最終観察時点で6ヶ月以上ALT値の正常化、HBeAgの陰性、HBV DNA量 5.0 Log copies/mL未満が持続している症例

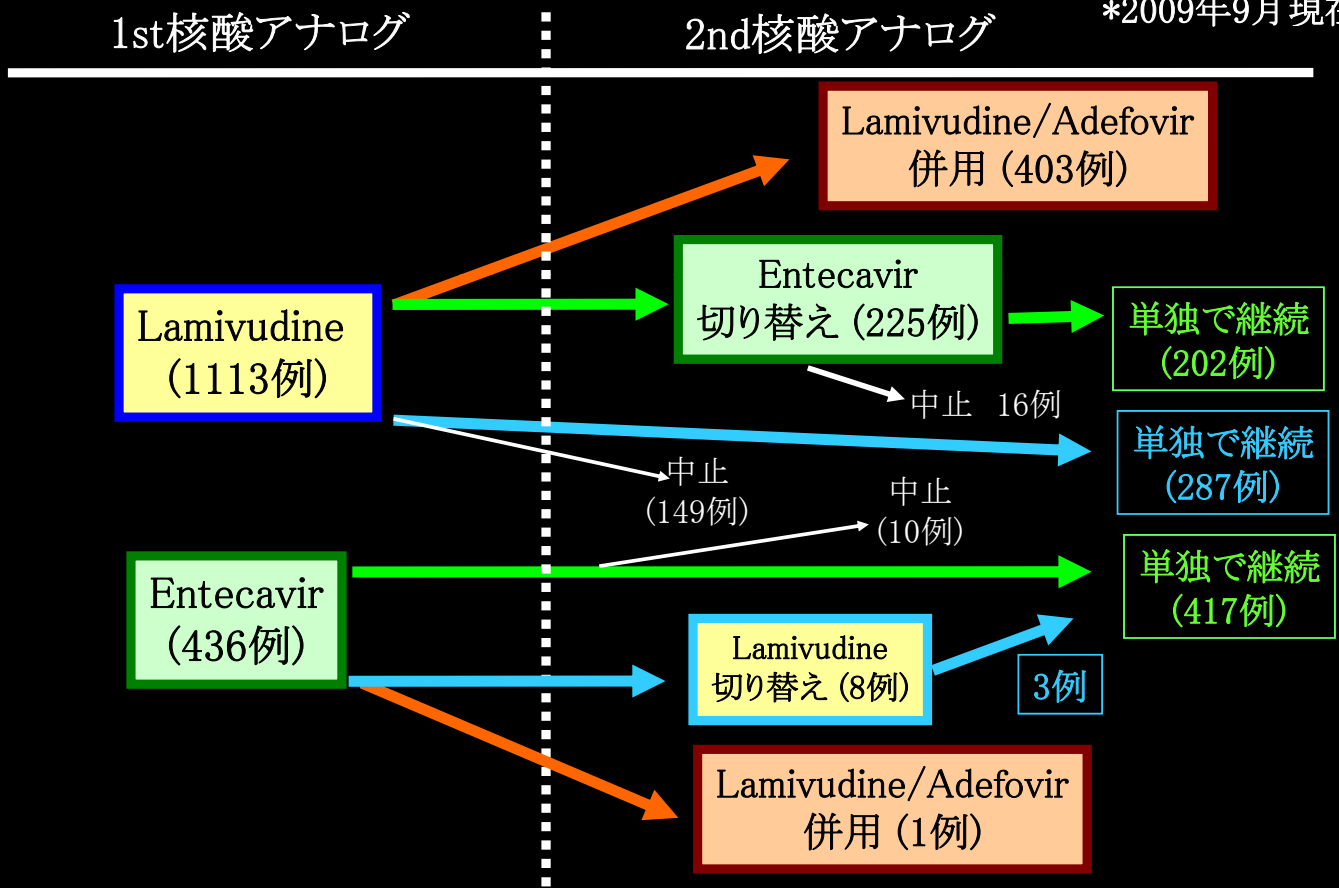


B型慢性肝炎に対する インターフェロン療法のまとめ

1. 35歳未満の若年症例に効果が高い。
2. Genotype Aが効果が高く、Genotype Cの効果が悪い。
3. ALT値が高値でDNA量(ウイルス量)が低値に始めると治療効果が高い。
4. 6ヶ月以上の投与が望ましい。

虎の門病院におけるB型肝炎に対する核酸アナログ療法の全体像

*2009年9月現在



Entecavir naïve 症例

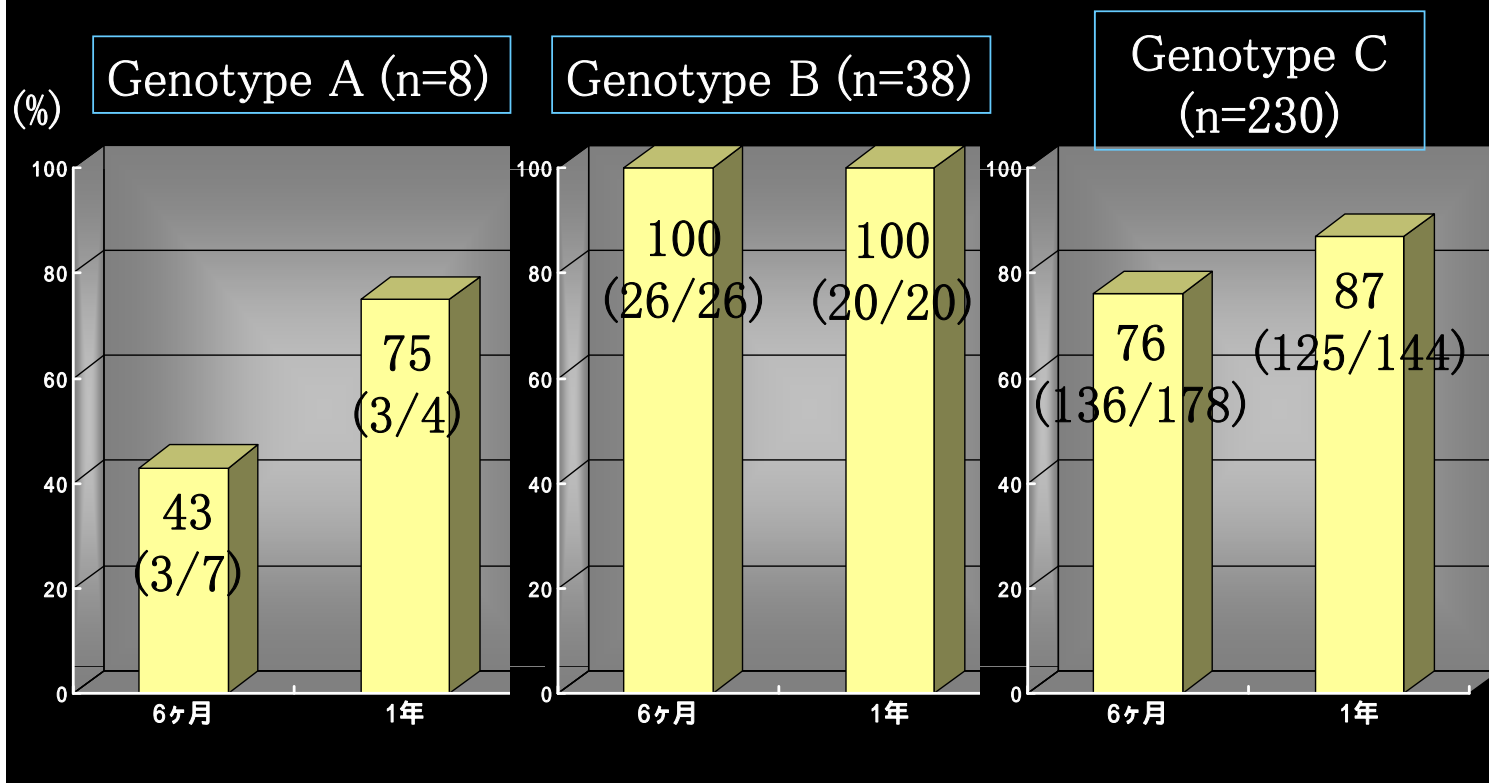
— 患者背景 —

症例数	371例
年齢*	49歳 (17-80)
性別	男性 252, 女性 119
投与期間*	1.3年 (0.6-5.1)
肝組織像	CH 258, LC 107
HBV genotype	A 8, B 38, C 230, H 1
HBeAg	(+) 172, (-) 192
HBV DNA (baseline)*	6.7 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	68 (8-1837) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.7 (0.2-14.5) (mg/dL)
Platelet (baseline)*	16.1 (2.6-32.2) (x10 ⁴ /μL)

* Median (range)

Entecavir naïve 症例のGenotype別のHBV DNA陰性化率

— Amplicor法(< 2.6 Log copies/mL) —



Lamivudine耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxilの投与成績

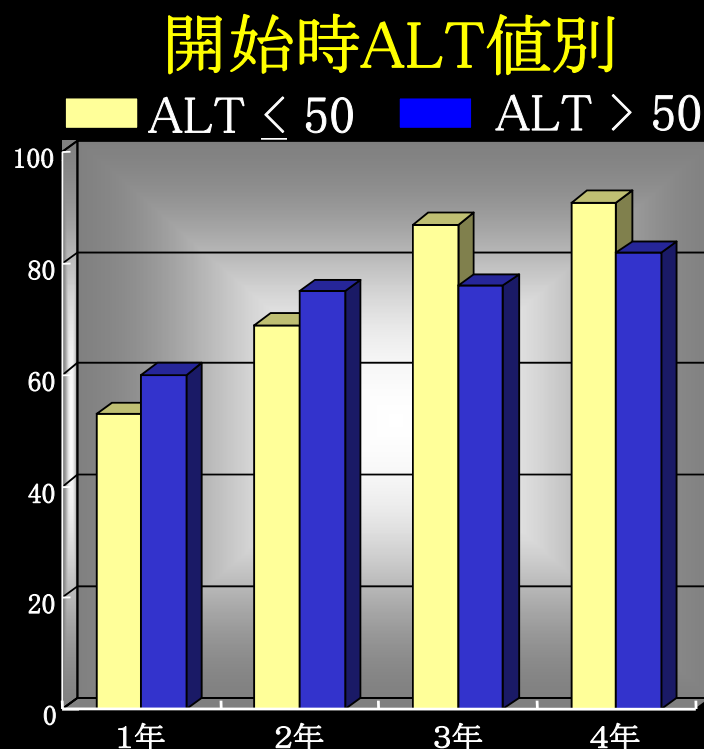
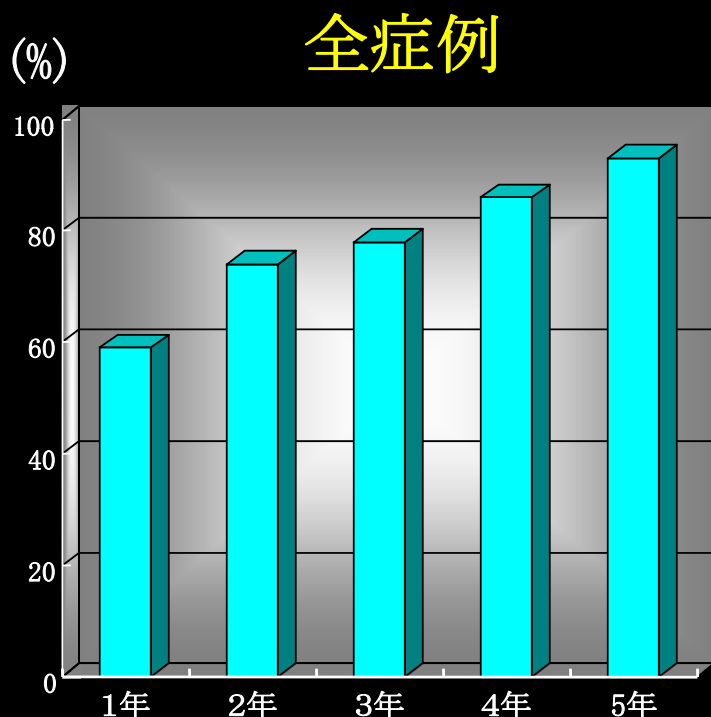
Adefovir dipivoxil 10mg/dayをLamivudine 100mg/dayと併用投与

症例数	323例
年齢*	47歳 (26-78)
性別	男性 264, 女性 59
投与期間*	2.1年 (0.1-5.8)
肝組織像	CH 228, LC 89
HBV genotype	A 10, B 19, C 257, D 2
HBeAg	(+) 187, (-) 129
HBV DNA (baseline)*	6.9 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	101 (12-1563) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.7 (0.2-8.0) (mg/dL)
YMDD mutant (I/V/Mix)	149/69/56 (PCR-ELMA法)

* Median (range)

Lamivudine+Adefovir dipivoxil投与例での治療効果

DNAの陰性化率; Amplicor monitor (< 2.6 Log copy/mL)



各核酸アナログ製剤の耐性出現率

耐性ウイルス出現率

- 1) ETV治療 naïve症例 324例 → 2例 (0.7%)
- 2) LAM治療 1091症例
 - a) ETV切り替え治療 169例
 - LAM耐性ウイルスなし 96例 → 0例 (0%)
 - LAM耐性ウイルスあり 73例 → 10例 (13.7%)
 - b) LAM+ADV治療 324例 → 4例 (1.2%)

核酸アナログ多剤耐性 3例 / 1409例 (0.2%)

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤は インターフェロンとならび治療の2本柱である

虎の門病院でのC型慢性肝炎に対する IFN療法の実態

インターフェロン単独療法 ————— 4290例 (68%)

治療目的 3165例

発癌予防目的 991例

1b高ウイルス治癒率 (12.0%)

2a、2b治癒率 (47.2%)

低ウイルス治癒率 (74.0%)

インターフェロン+リバビリン併用療法 ————— 2001例 (32%)

IFN+リバビリン: 450例

Peg-IFN+リバビリン: 1551例

1b高ウイルス治癒率 (51.0%)

2a、2b高ウイルス治癒率 (89.1%)

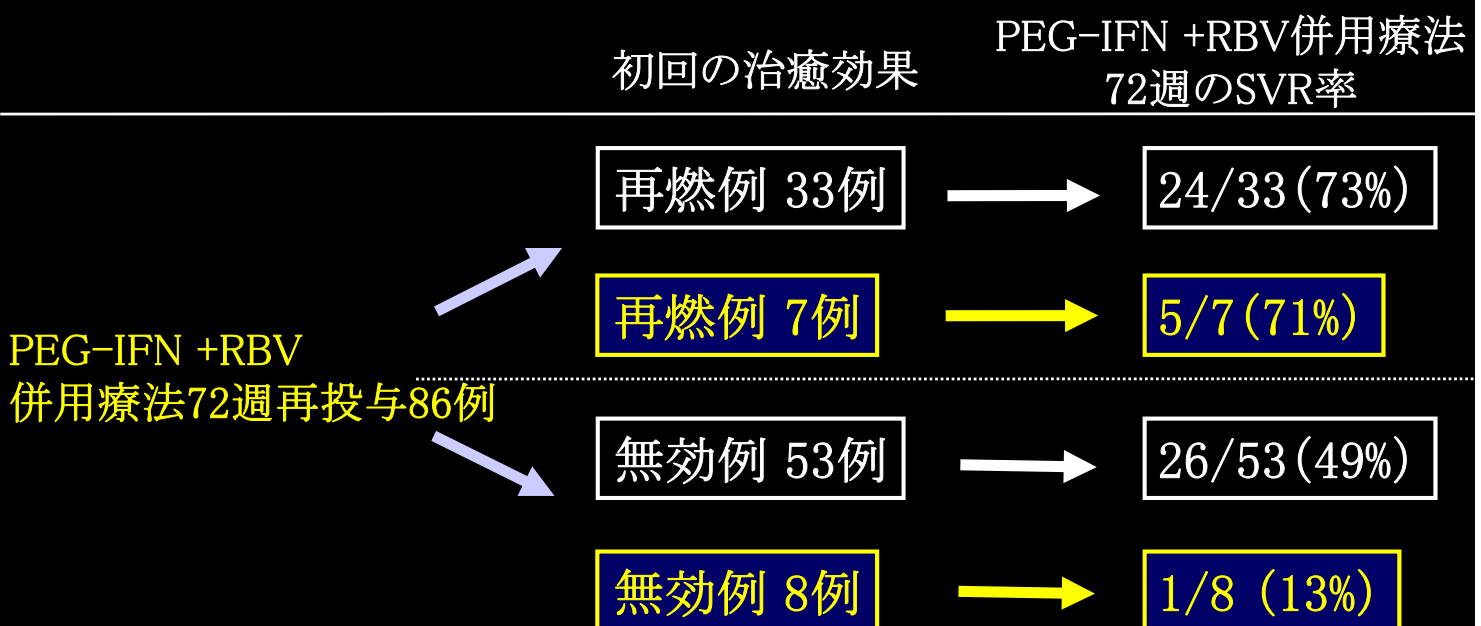
2009.9 現在

インターフェロン(+リバビリン)療法非治癒例 (再燃例・無効例)への対策

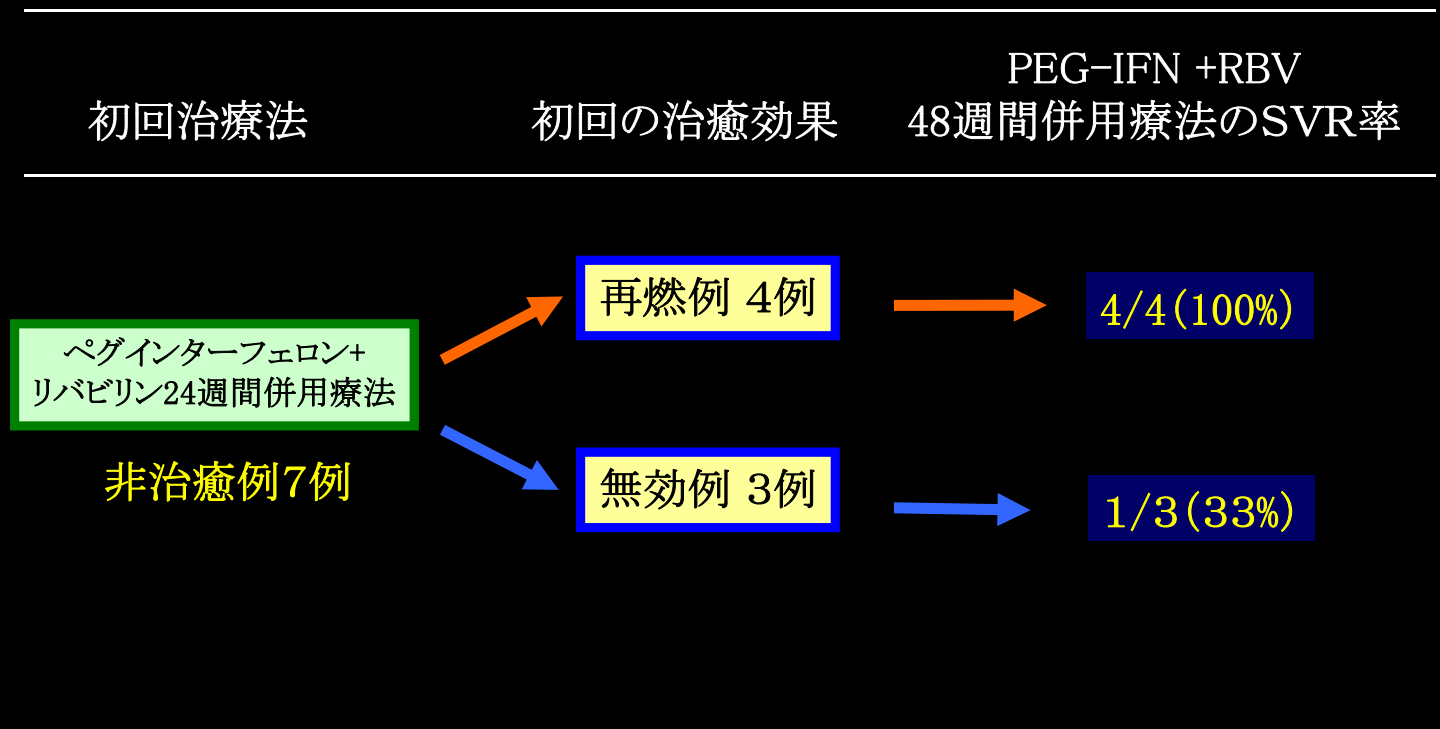
1. 初回非治癒例(再燃例・無効例)のPEG-IFN+リバビリン72週投与の成績
2. 初回インターフェロン(リバビリン)再燃例のPEG-IFN+リバビリン+Telaprevir(プロテアーゼ阻害剤)の併用試験
3. 初回 α -IFN副作用中止例の β -IFNの治療成績

1b・高ウィルス量のC型肝炎初回治療非治癒症例の PEG-IFN+リバビリン72週再投与の効果

初回IFN非治癒例
 初回RBV併用非治癒例



2型・高ウイルス量のC型肝炎初回PEG-IFN+リバビリン24週間投与で非治癒例のPEG-IFN+リバビリン48週再投与の効果



1. 1型・高ウイルス量のC型肝炎で初回PEG-IFN (+リバビリン) 48週投与再燃例のPEG-IFN +リバビリン72週再投与は有用である

2. 2型・高ウイルス量のC型肝炎で初回PEG-IFN (+リバビリン) 24週投与再燃例のPEG-IFN+リバビリン48週再投与は有用である

1860

HIGH SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE RATES IN HCV GENOTYPE 1 RELAPSER PATIENTS RETREATED WITH PEGINTERFERON ALFA-2A (40KD) PLUS RIBAVIRIN FOR 72 WEEKS

Stephan Kaiser¹, Bettina Lutze¹, Holger G. Hass², Christoph R. Werner¹; ¹Department of Medicine, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ²Marienhospital, Stuttgart, Germany

Background: Combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin for 48 weeks is the current standard of care for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients. This treatment regimen results in relapse rates between 20-30% with the highest rates being seen in partial or slow responders to therapy (HCV RNA >15 IU/mL at weeks 4 and 12 but at least a 2 log₁₀ drop at week 12). Strategies for treating the growing pool of patients who have relapsed to a previous course of pegylated interferon plus ribavirin are needed. **Methods:** This study evaluated the efficacy of peginterferon alfa-2a (40KD) in 107 hepatitis C patients who had demonstrated prior relapse to 48 weeks of treatment with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b both plus ribavirin. These patients were predominantly genotype 1 (81.3%), male (74%) with an average weight of 81 ± 7kg and 22 patients were classified as having advanced fibrosis/cirrhosis (Ishak 5/6). Patients were treated with peginterferon alfa-2a 180 µg/wk plus ribavirin 1000/1200 mg/day for 72 weeks. Virologic responses were assessed at week 4 (RVR, HCV RNA <15 IU/mL), week 12 (HCV RNA >15 IU/mL at week 4, <15 IU/mL at week 12; HCV RNA >15 IU/mL at weeks 4 and 12 but at least a 2 log₁₀ drop at week 12), week 24 (HCV RNA <15 IU/mL) and at week 72 (end of treatment response, HCV RNA <15 IU/mL). SVR was measured at week 96 and defined as an HCV RNA <15 IU/mL.

Results: The overall SVR rate was 51% (54/107). Overall, 27% (29/107) of patients achieved an RVR of whom 28 (97%) went on to achieve an SVR. In total, 43% (46/107) had a HCV RNA <15 IU/mL at week 12, of whom 93% (43/46) achieved an SVR. In addition, 79% (85/107) patients achieved an end of treatment response. Breakthrough occurred in 4 patients and 9 patients discontinued treatment. During the trial, 17 (16%) and 23 (21%) patients required a dose reduction of peginterferon alfa-2a and ribavirin, respectively. **Conclusion:** A treatment duration of 72 weeks with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients that had relapsed to previous therapy resulted in high SVR rate, particularly in those who were negative at weeks 4 and 12. Therefore, with 72 weeks of re-treatment sustained virological response can be achieved in approximately half of patients that previously relapsed with 48 weeks of treatment.

インターフェロン (リバビリン) 再燃例の治験デザイン

ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとTelaprevir (プロテアーゼ阻害剤) の併用試験 (第Ⅲ相試験)

