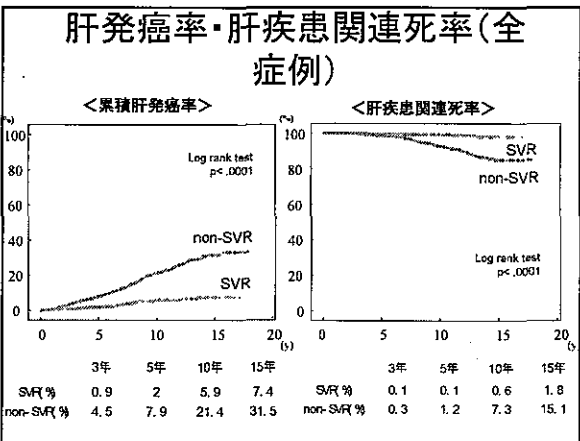
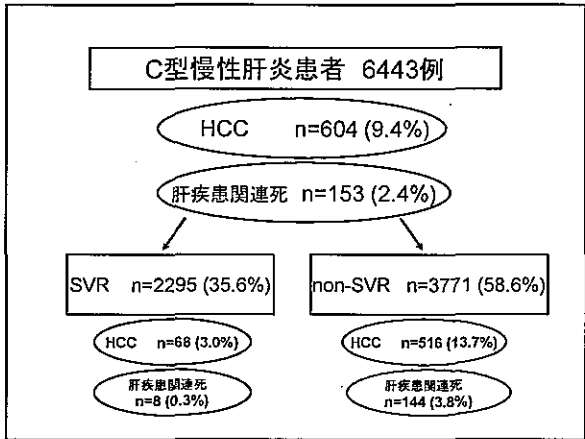
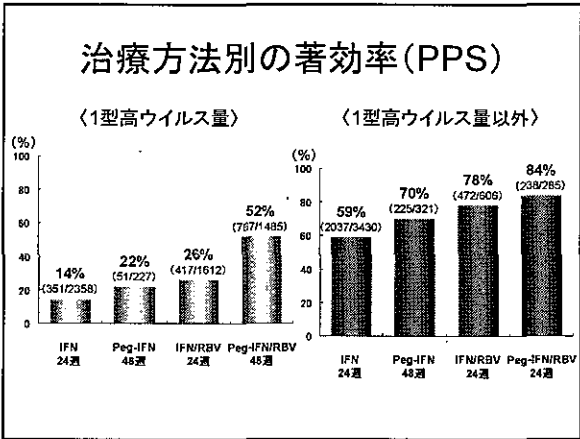


**肝機能障害について
(今後の肝炎治療)**

大阪大学医学部附属病院院長
林 紀夫

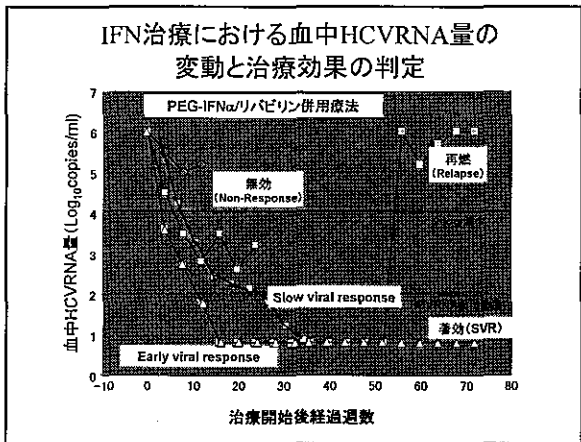
- C型肝炎に対するインターフェロン治療の変遷
1. IFN単独治療 (1992年)
 2. IFNとリバビリンの併用 (2001年12月)
 3. IFN長期投与 (2002年2月)
 4. Peg-IFN α -2a単独治療 (2003年12月)
 5. Peg-IFN α -2bとリバビリンの併用 (2004年12月)
 6. 在宅自己注射 (2005年4月)
 7. Peg-IFN α -2bとリバビリンの併用の適応拡大 (2005年12月)
 8. Peg-IFN α -2aとリバビリンの併用 (2007年3月)



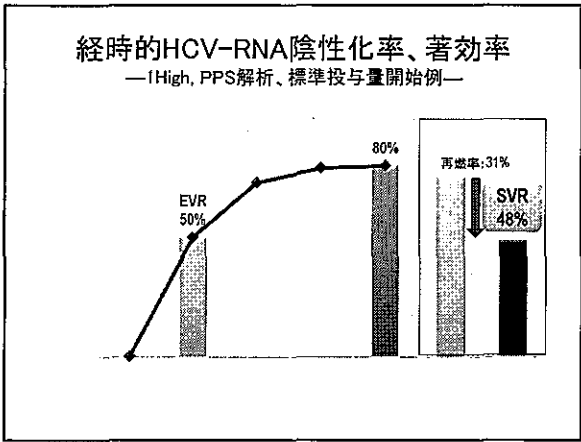
Osaka Liver ForumにおけるPeg-IFN/Ribavirin併用療法

解析対象
OLEF関連施設において、Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法を開始登録されたC型肝炎 2738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 377例 (標準投与量開始200例)



Genotype 1型高ウイルス量の治療成績



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	

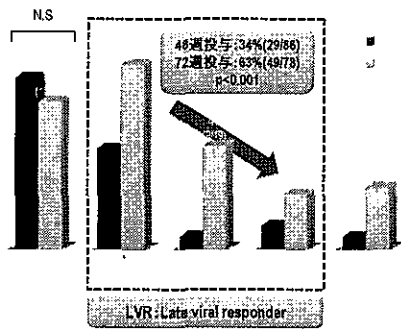
副作用中止率 (48週まで、Ribavirin単独中止を含む)

—1High、標準投与量開始例—

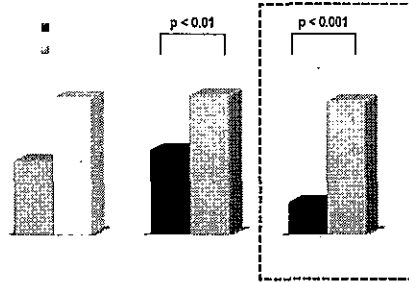
副作用中止率 17% (135/819)	年齢別の副作用中止率	
中止理由	<65y.o.	65y.o.≤
貧血・ヘモグロビン減少	13 (13%)	28% (19/69)
発疹・掻痒症	13 (15%)	8 (16%)
薬症状	8 (9%)	4 (8%)
肝炎	2 (2%)	6 (12%)
白血球減少	5 (6%)	2 (4%)
好中球減少		
精神症状(鬱以外)	7 (8%)	
甲状腺機能異常	4 (5%)	1 (2%)
倦怠感	4 (5%)	
鼻出血・脳梗塞	1 (1%)	1 (2%)

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

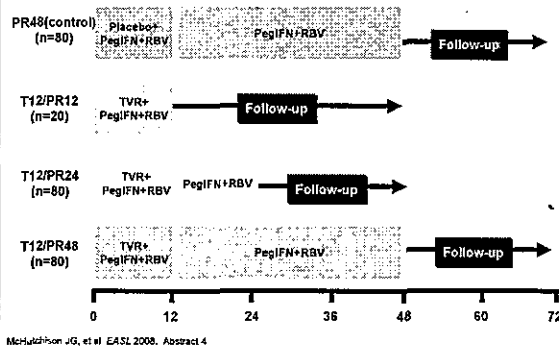
- 新しいIFN製剤
Albuphron
- 新しいリパジン様製剤
Vramidine, Tarbavirin
- HCV選択的抗ウイルス剤

副作用の増強

- IFNαワクチン
- IFNβワクチン
- シクロオキシゲナーゼ阻害剤
CPG10101
- Isatorbina
- ANA975

Telaprevir, Boceprevir
TMC435350, MK-7009
Nitazoxanide
NM-283, HCV-796
R1626, R7128

Telaprevir (PROVE 1)



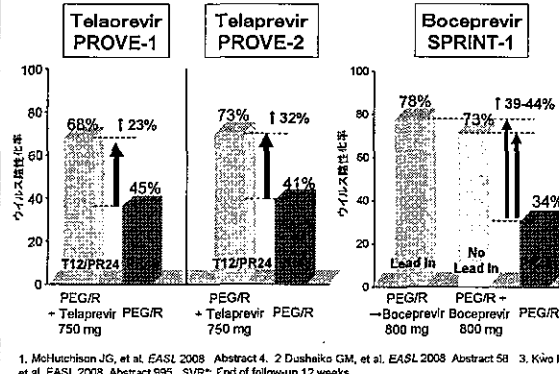
Boceprevir 第2相開発試験
-HCV SPRINT-1, 対象:未治療例-

スタディデザイン

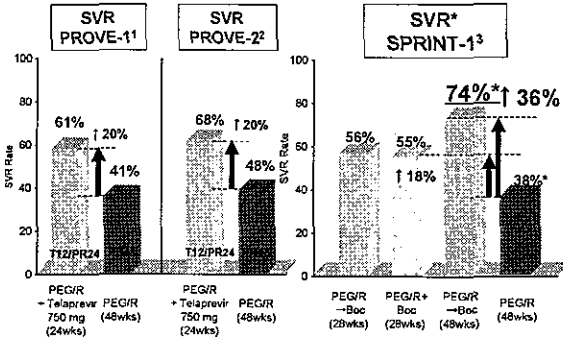
導入療法群	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 800-1400 mg 4 weeks	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID for 24 weeks	Follow-up 44 weeks
導入なし群	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 800-1400 mg 4 weeks	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID for 24 weeks	Follow-up 24 weeks
低用量のリバジン併用群	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 400-1000 mg 4 weeks	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 400-1000 mg + Boceprevir 800 mg TID for 24 weeks	Follow-up 24 weeks
コントロール群	PegIntron 1.5 µg/kg + Ribavirin 800-1400 mg for 48 weeks		Follow-up 24 weeks

Kwo P et al. EASL 2008, Abstract 965, Oral Presentation.

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



プロテアーゼ阻害剤との併用試験におけるSVRの比較



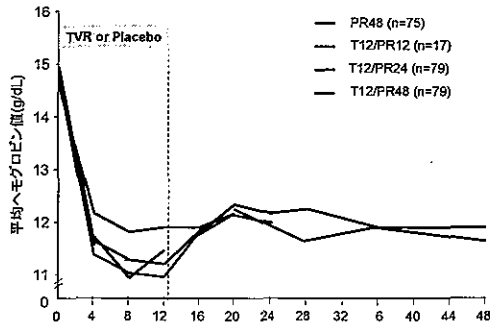
1. McHutchison JG, et al. EASL 2008 Abstract 4. 2. Dusheiko GM, et al. EASL 2008, Abstract 58. 3. Scherngouh. press release on 4th Aug 2008. SVR* End of follow-up 12 weeks

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

PROVE 1: 投与時及び観察時のヘモグロビン値



McHutchison JG, et al. EASL 2008 Abstract 4

ポリメラーゼ阻害剤の治療効果

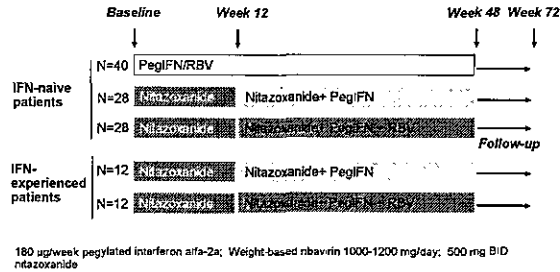
- Significant antiviral effect of R7128 in combination with Peg-IFN alfa-2a/RBV over 4 weeks
- 5.1 log₁₀ mean decrease in HCV RNA with R7128 1500mg BID:

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 .68

Nitazoxanideの治療効果

- Nitazoxanide: broad-spectrum activity against parasites, anaerobic bacteria and viruses

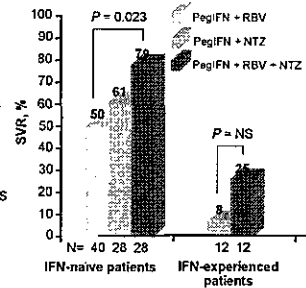


180 µg/week pegylated interferon alfa-2a; Weight-based ribavirin 1000-1200 mg/day; 500 mg BID nitazoxanide

Rossignol, et al. EASL 2008, Abstract . 68

Nitazoxanideの著効率

- 77 patients completed nitazoxanide lead in
- Week-12 HCV RNA reduction: 0.28 log₁₀ IU/mL (P = 0.032)
- RVR (IFN-naive patients)
- PegIFN + RBV: 38%
- PegIFN + RBV + NTZ: 64% (P = .048)
- No increase in side effects noted in NTZ arms vs SOC



Rossignol, et al. EASL 2008, Abstract . 68

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α、インターフェロンβ 6ヶ月投与
- ペグインターフェロンα2a 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

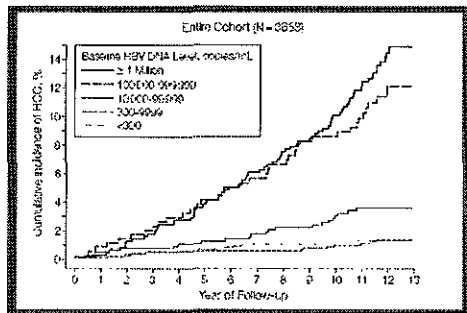
B型肝炎患者に対する抗ウイルス治療の目標

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)

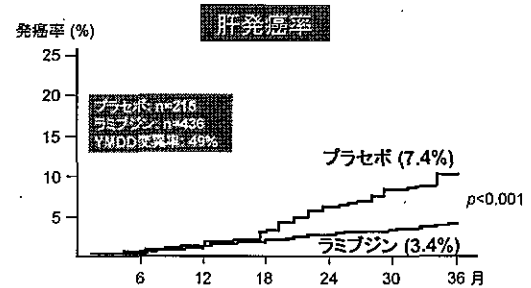


肝病態進展抑制
(肝硬変、肝癌への進展抑制)

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)