

肝炎研究7カ年戦略（骨子案）

1. これまでの肝炎研究の成果：

ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法の開発による飛躍的な治療効果の向上、ヒト肝細胞キメラマウスの作成によるC型肝炎ワクチンの開発の基礎の確立、キャリア推計の基礎データの取得など、基礎、臨床、疫学研究分野において、様々な成果が得られた。（平成14年度～「肝炎等克服緊急対策研究」）

2. 現状及び課題：

- ・ウイルス性肝炎に対するインターフェロン治療は副作用が強く、離脱者・非適応者が少なくない。
- ・ウイルス性肝炎において、改善はみられるもののインターフェロン難治症例が存在。
- ・肝硬変、肝がんの根治治療は多くの症例で困難であり、対症療法が中心。
- ・基礎、臨床、疫学研究各分野において、人材不足（特に基礎、疫学分野）。

3. 戦略の目標：

4. 今後の研究における方向性：

5. 今後期待される新たな研究課題：

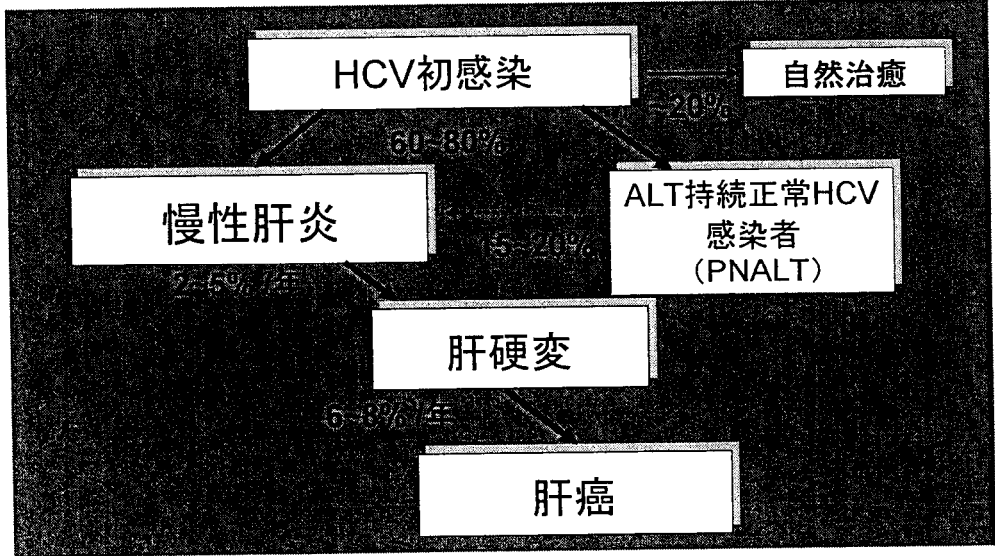
- ・ B型肝炎：
- ・ C型肝炎：
- ・ 肝硬変：
- ・ 肝がん：
- ・ 基礎：
- ・ 疫学：

6. 方向性実現のための具体策：

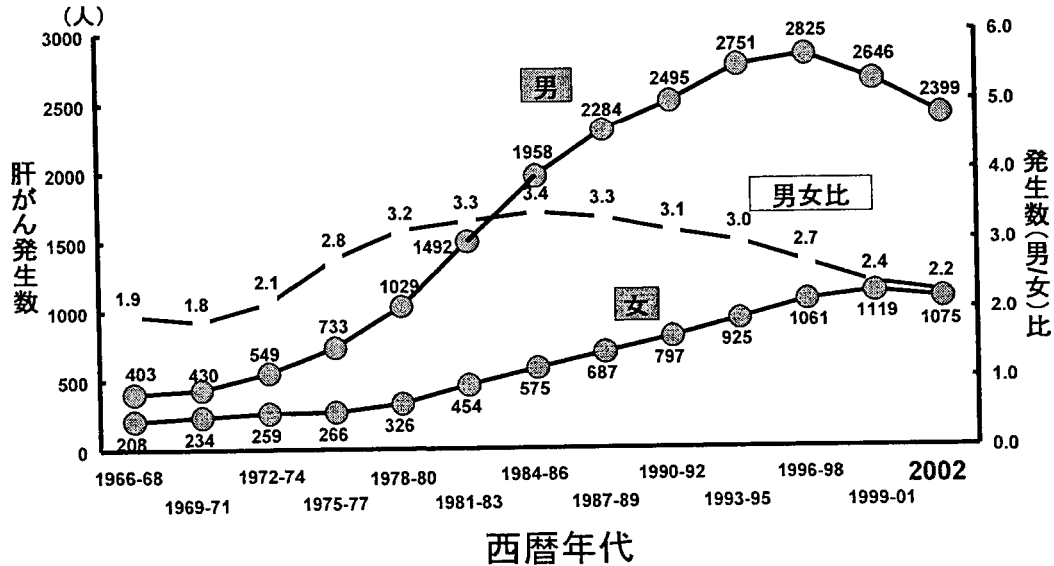
7. 戦略の評価と見直し：



HCV感染の自然経過



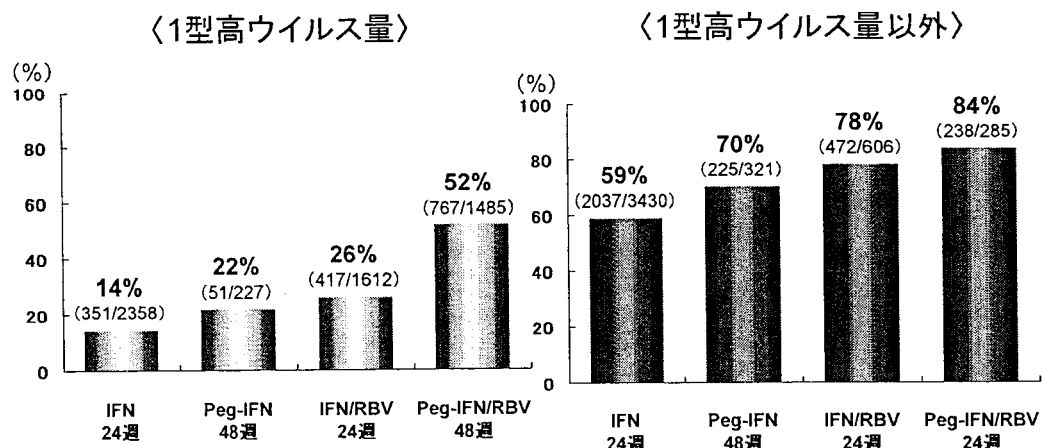
原発性肝がん発生数の年次推移と男女比 (年平均、大阪府がん登録資料)



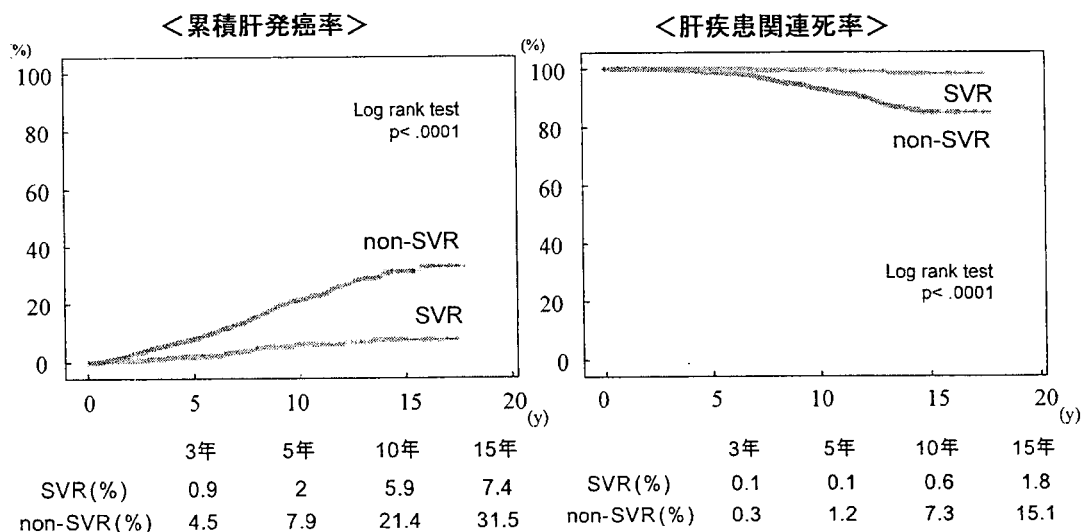
本邦におけるインターフェロン治療の変遷

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)

治療方法別の著効率 (PPS)



肝発癌率・肝疾患関連死亡率 (全症例)

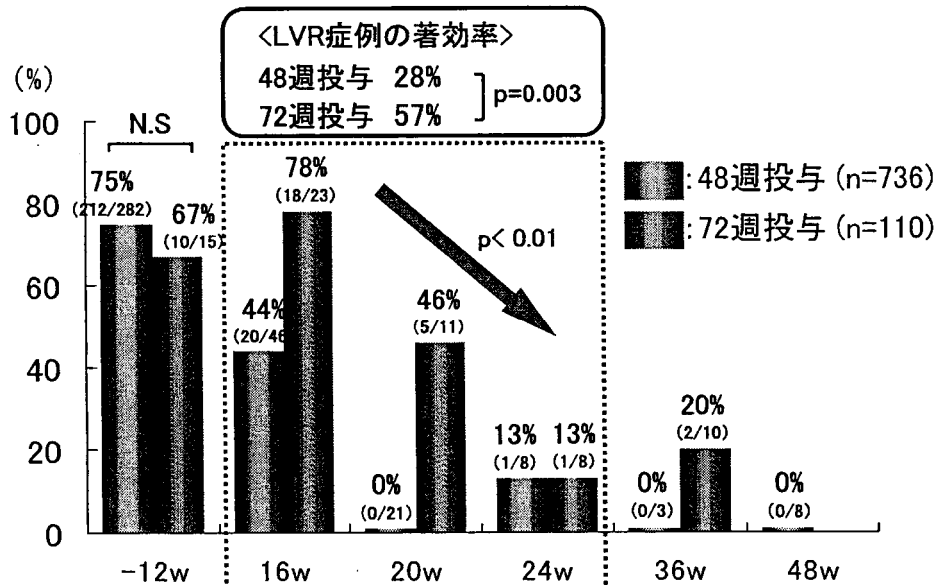


性別・年齢別の著効率 (PPS)

	男性	女性	p value
65歳未満	49% (110/226)	56% (74/132)	0.19
65歳以上	39% (18/46)	33% ↓ (13/39)	0.65
p value	0.26	0.02	

(標準投与量開始:n = 886)

HCV-RNA陰性化時期別の著効率



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
Albuferon
- ✓ 新しいリバビリン様製剤
Viramidine、Taribavirin
- ✓ HCV選択的抗ウイルス剤

Telaprevir、Boceprevir
TMC435350、MK-7009
ポリメラーゼ阻害剤
NM-283、HCV-796
R1626、R7128

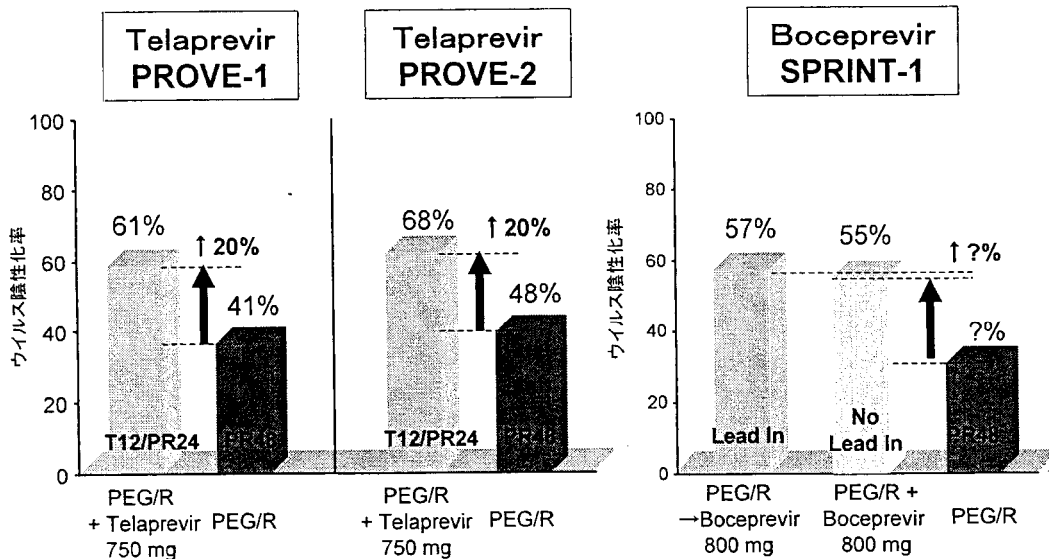
免疫賦活作用の増強

- ✓ サイトカイン
- ✓ 免疫修飾剤
- ✓ DCワクチン
- ✓ TLRアゴニスト
Isatoribine

その他

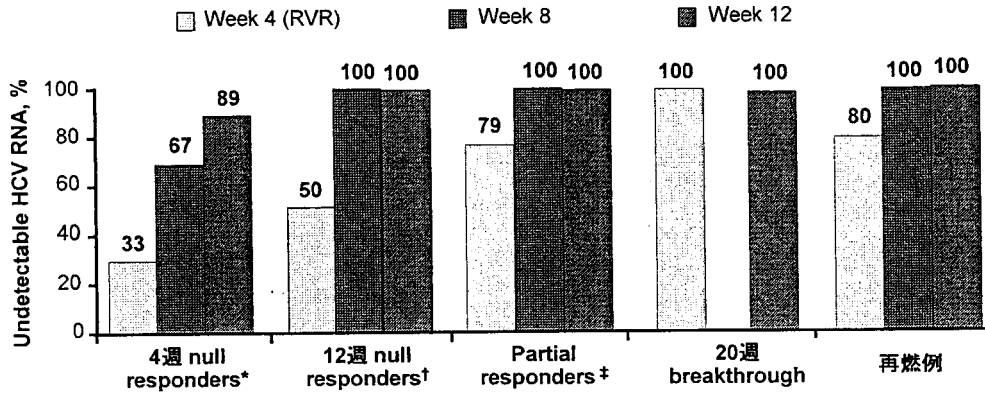
Nitazoxanide

プロテアーゼ阻害剤との併用試験におけるSVRの比較



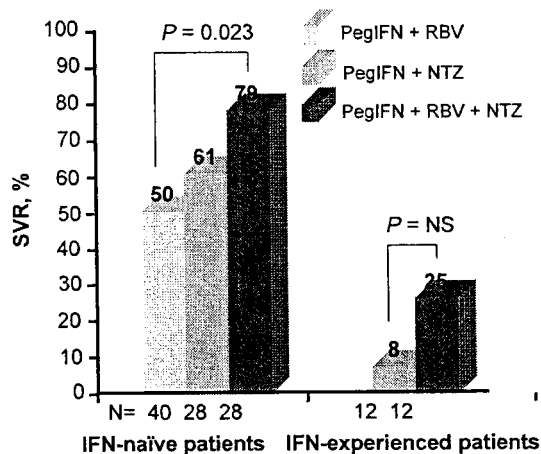
Peg/RBV無効・再燃例に対するTelaprevir + PegIFN alfa/RBV併用療法

- PROVE1-3スタディにおける比較対照群の症例からのオープンラベル治療



Nitazoxanide + PegIFN ± RBV in G4 HCV Patients

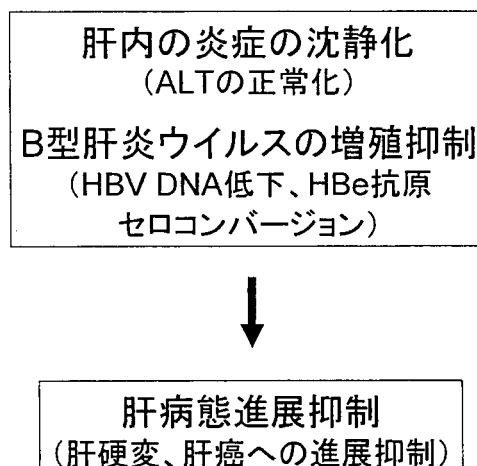
- 77 patients completed nitazoxanide lead in
 - Week-12 HCV RNA reduction: 0.26 log₁₀ IU/mL (P = .0032)
- RVR (IFN-naïve patients)
 - PegIFN + RBV: 38%
 - PegIFN + RBV + NTZ: 64% (P = .048)
- No increase in side effects noted in NTZ arms vs SOC



C型肝炎の今後の課題

- 1) IFN治療(リバビリン併用例も含む)無効例(再燃例も含む)に対する治療法の開発
- 2) IFN治療離脱例・非適応例に対する治療法の開発
- 3) 肝硬変に対する治療法の開発
(発がん予防法の確立)
- 4) 肝がん治療後の再発抑制法の開発
- 5) PNALT(ALT正常者)の治療
- 6) 治療対象で未治療例への対策
- 7) HCV検査の未実施者への対策

B型肝炎患者に対する抗ウイルス治療の目標



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 $\alpha 2a$ 1年間投与 (臨床試験中)

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型肝炎の今後の課題

- 1) HBVに対する新たな抗ウイルス剤の開発
- 2) 外国で開発された抗ウイルス剤の本邦への導入の促進
- 3) 治療ガイドラインの本邦での普及
- 4) 専門医受診の促進
- 5) HBV検査未受診への対策

今後期待される新たな研究課題

- B型肝炎: インターフェロン以外の根治療法の開発、核酸アナログ製剤の新規開発、核酸アナログ製剤とPeg-IFN併用の臨床的評価
- C型肝炎: ペグインターフェロン、リバビリン、プロテアーゼインヒビター3剤併用の評価、宿主側因子の強化に関連する製剤の開発、ALT正常型C型肝炎へのアプローチ
- 肝硬変 : iPS細胞などを利用した再生医療による根治治療、肝の線維化抑制: ①肝星細胞の抑制、②Angiotensin-renin-blocker (ARB)製剤、③骨髄細胞分画移植
- 肝がん : IFN少量長期療法の発がん予防検証、早期発見用診断マーカー開発、肝がん再発因子の明確化、抗がん剤の新規開発
- 基礎研究: 薬剤耐性ウイルスの機序解明、ヒトiPS細胞などを利用したHCVワクチン開発
- 疫学 : ウイルス肝炎の患者・感染者数の把握、その長期経過・予後調査をデータベース化

方向性実現のための具体策

- 肝炎研究費の充実
- 国立感染症研究所等国内の関係の機関における肝炎研究の活性化
- 国内の研究者の養成
- 海外との交流