

# 平成21年度第1回肝炎治療戦略会議

## 議 事 次 第

日 時 : 平成21年11月11日(水)  
15:00~17:00  
場 所 : 厚生労働省 省議室  
(中央合同庁舎第5号館 9階)

### 1. 開 会

### 2. 議 事

#### (1) ウイルス性肝疾患に対する治療の現状について

ア. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療について

イ. C型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回治療について

ウ. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与について

#### (2) その他

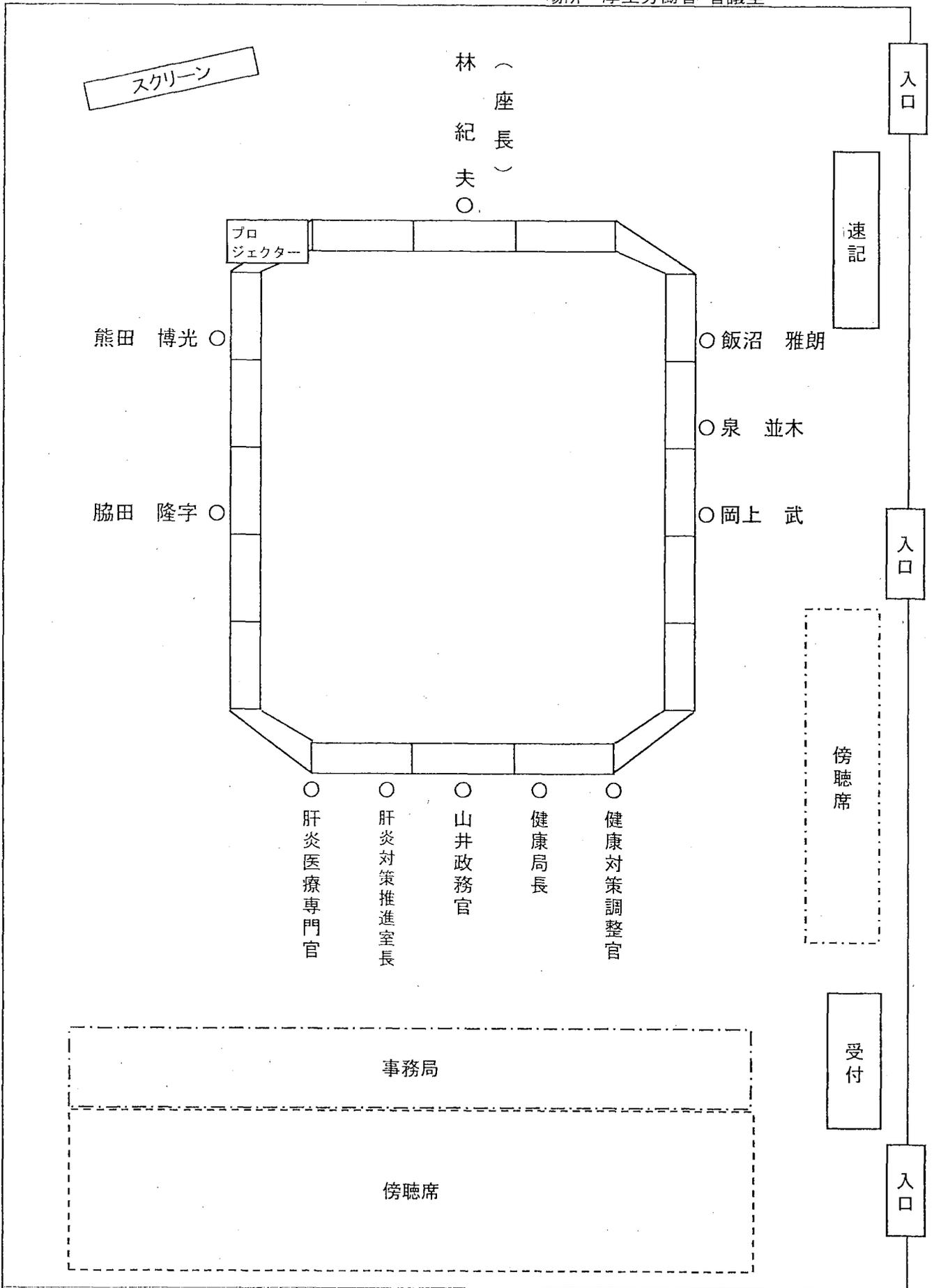
### 3. 閉 会

# 肝炎治療戦略会議 座席表

日時 平成21年11月11日(水)

15:00~17:00

場所 厚生労働省 省議室



## (配布資料一覧)

資料 1 虎の門病院における B 型・C 型肝炎の治療の現状  
(熊田委員提出資料)

資料 2 - 1 B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の  
有効性、安全性について

資料 2 - 2 C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回治療の  
有効性、安全性について

資料 2 - 3 C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与の  
有効性、安全性について

参考資料 1 - 1 肝炎治療戦略会議開催要領

参考資料 1 - 2 肝炎治療戦略会議名簿

参考資料 2 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン(厚生労働省研究班より)

# 資料

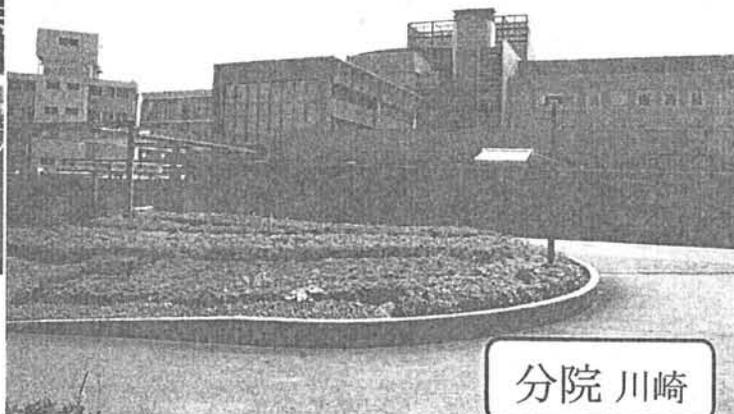
# 虎の門病院におけるB型・C型肝炎の治療の現状

厚生労働省 2009. 11.11



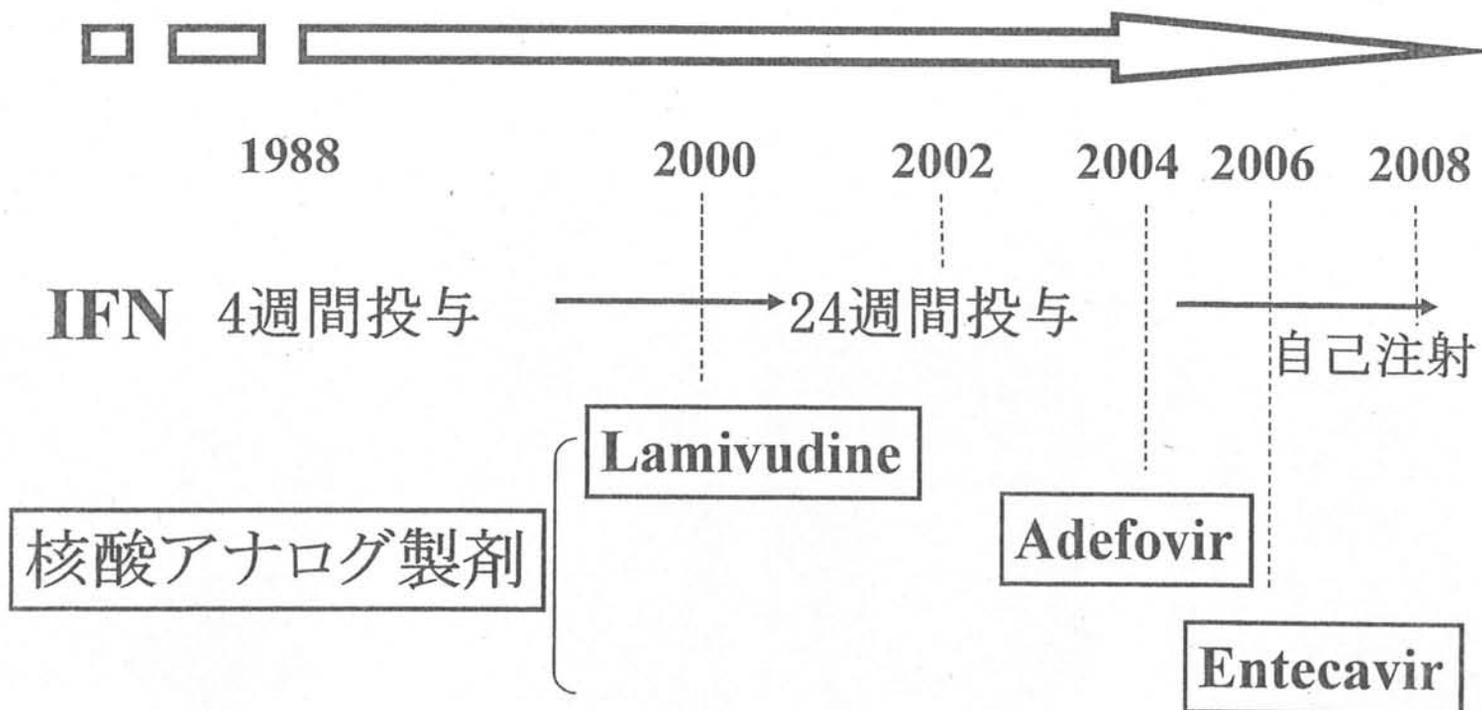
本院 東京

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)

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

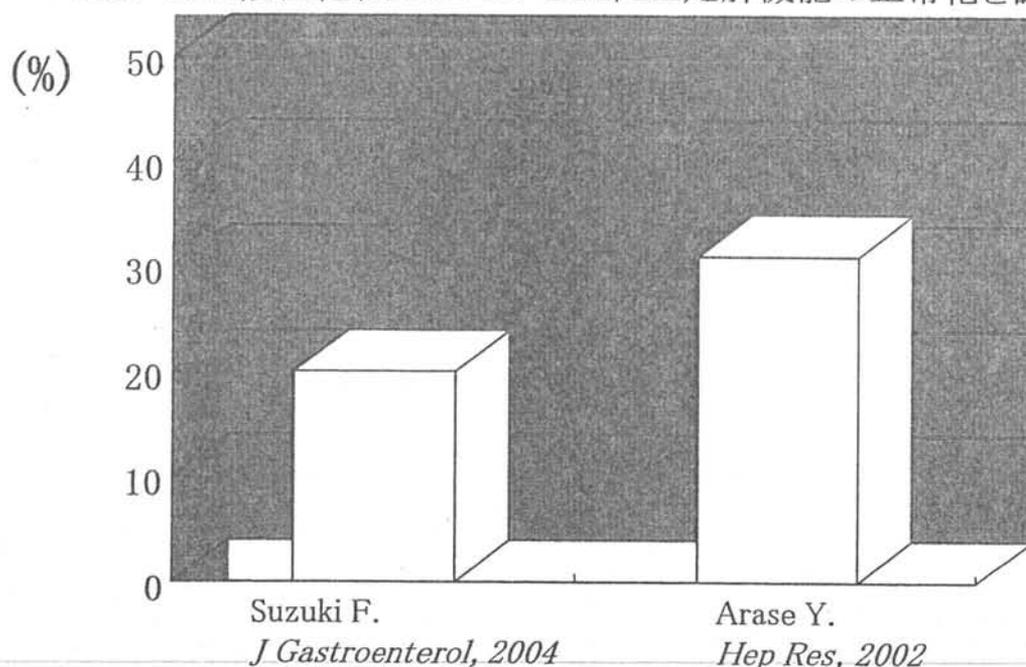
\*median (range)

## 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カ月後判定

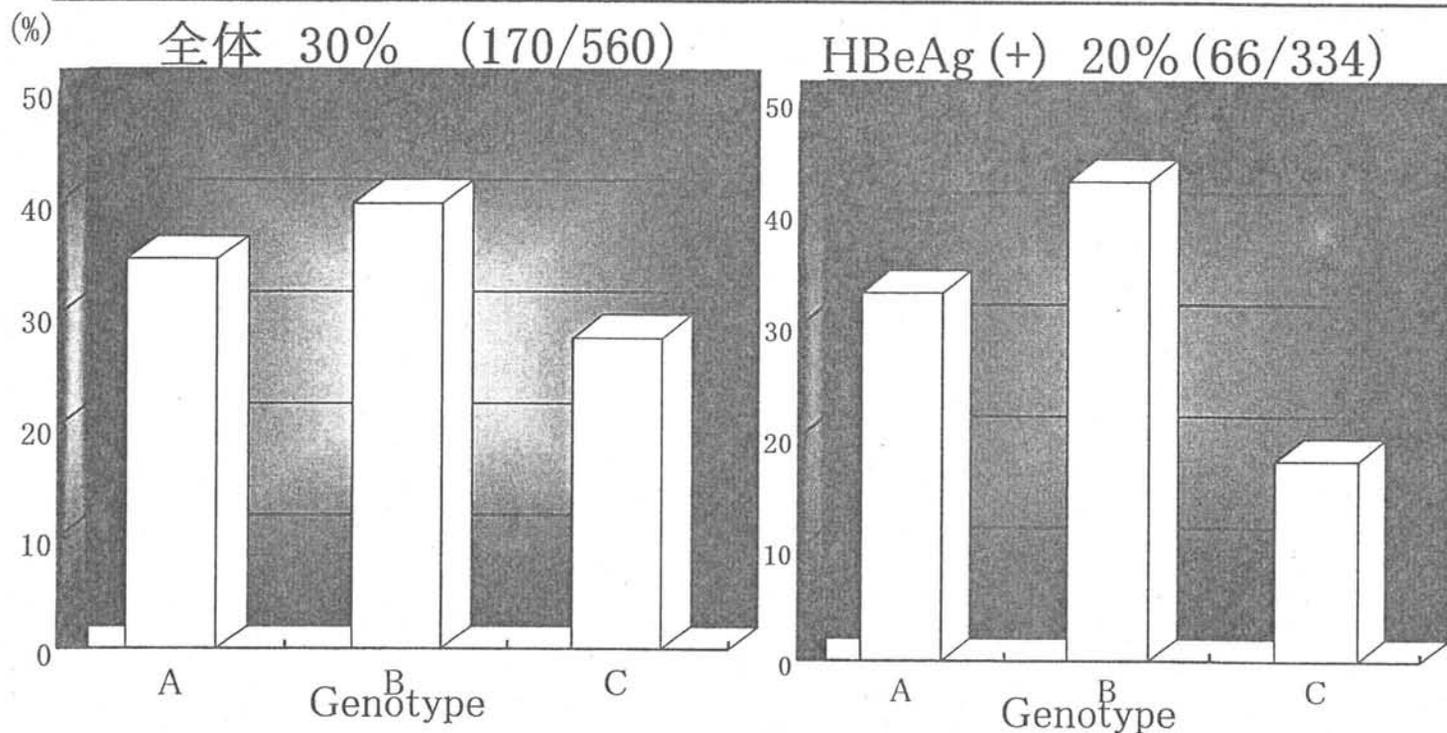
インターフェロン投与終了後6ヶ月の時点でHBeAgの陰性化、  
HBV DNA陰性化(TMA < 5.7 LGE/mL)と肝機能の正常化を認めたもの



# 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



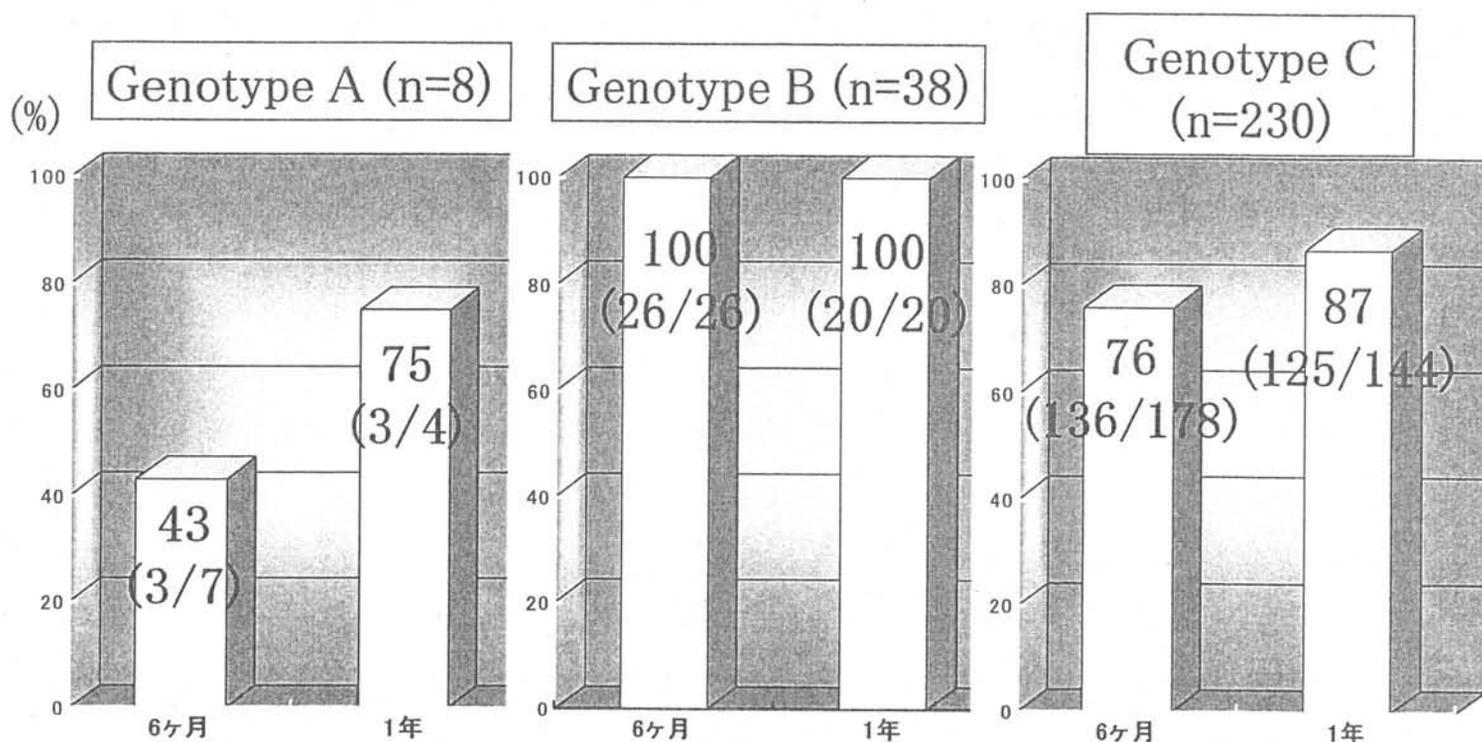
## B型慢性肝炎に対する インターフェロン療法のまとめ

1. 35歳未満の若年症例に効果が高い。
2. Genotype Aがもつとも効果が高く、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。



# 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

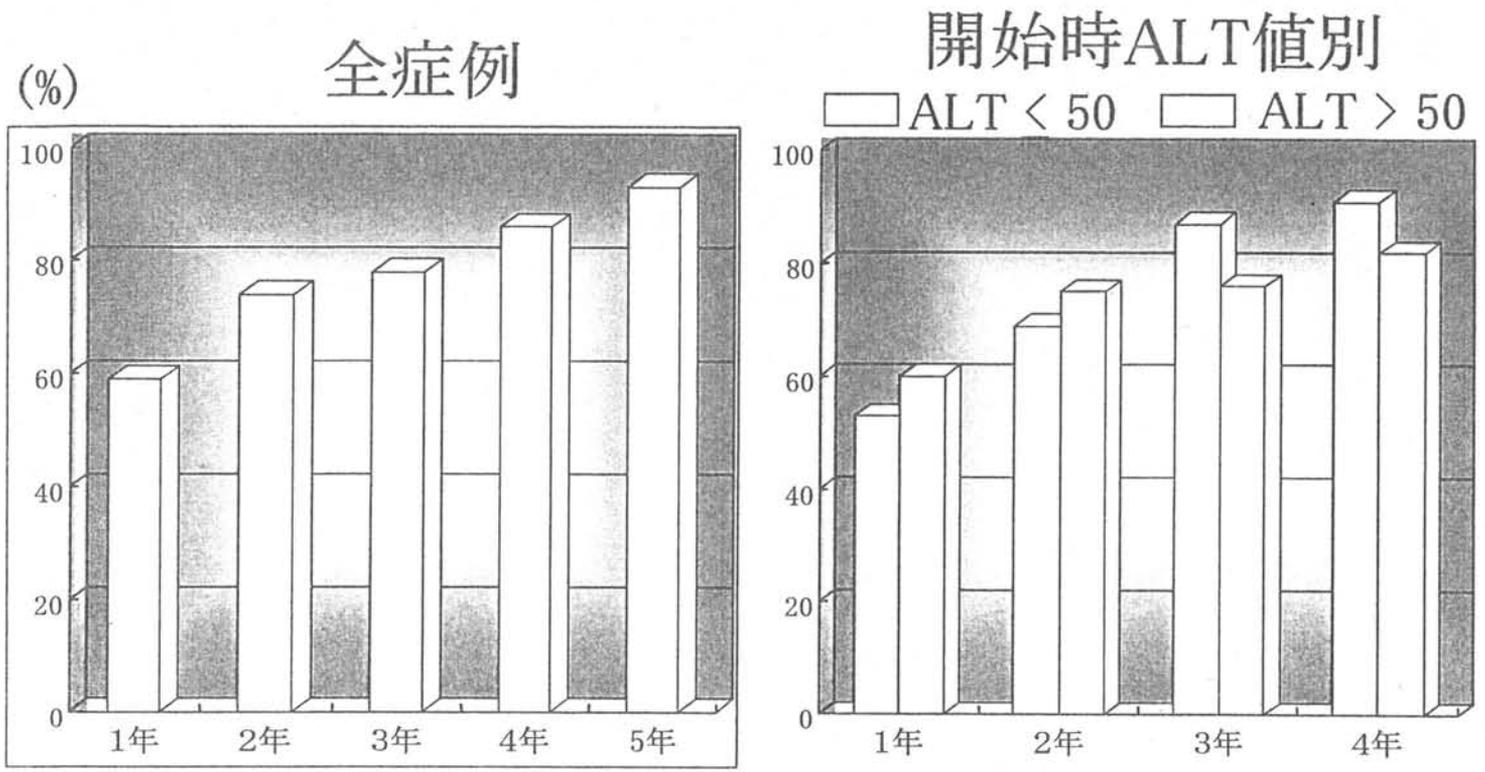
Adefovir dipivoxil 10mg/dayをLamivudine 100mg/dayと併用投与

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

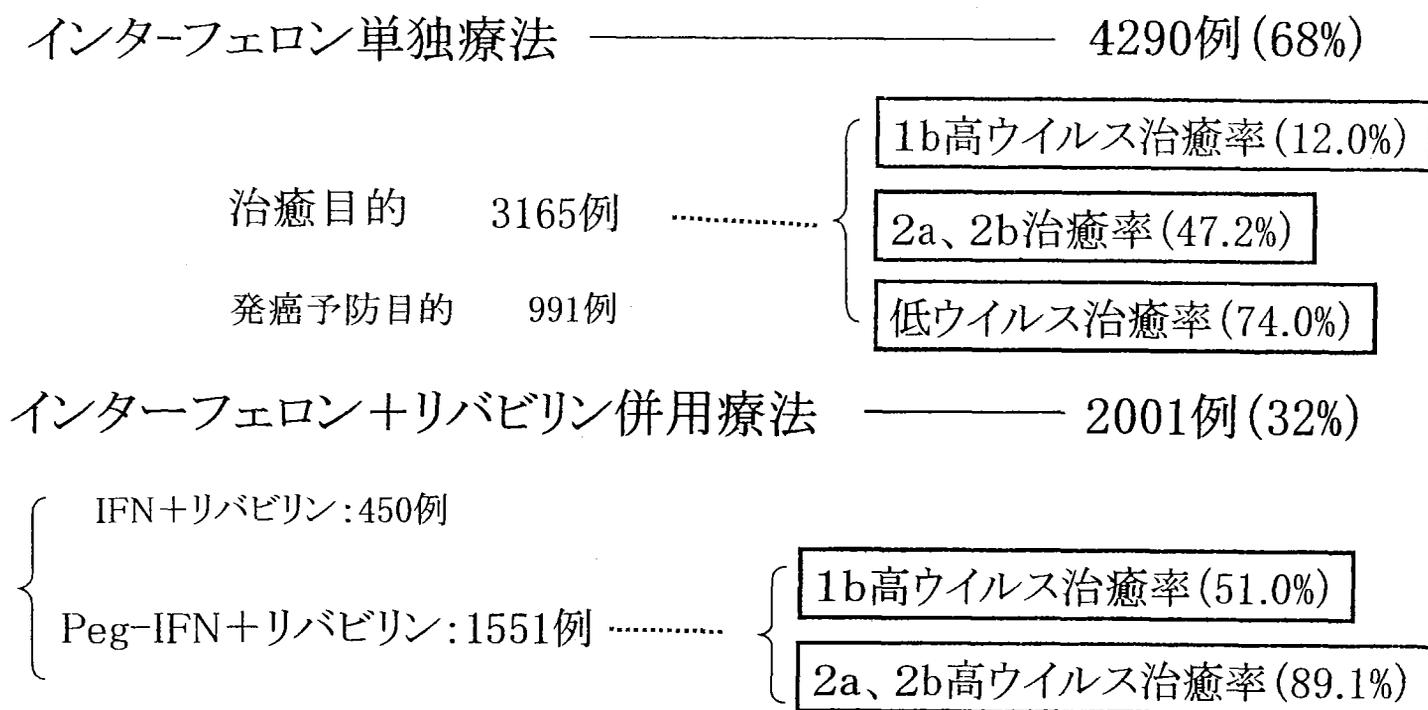
耐性ウイルス出現率

- 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



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

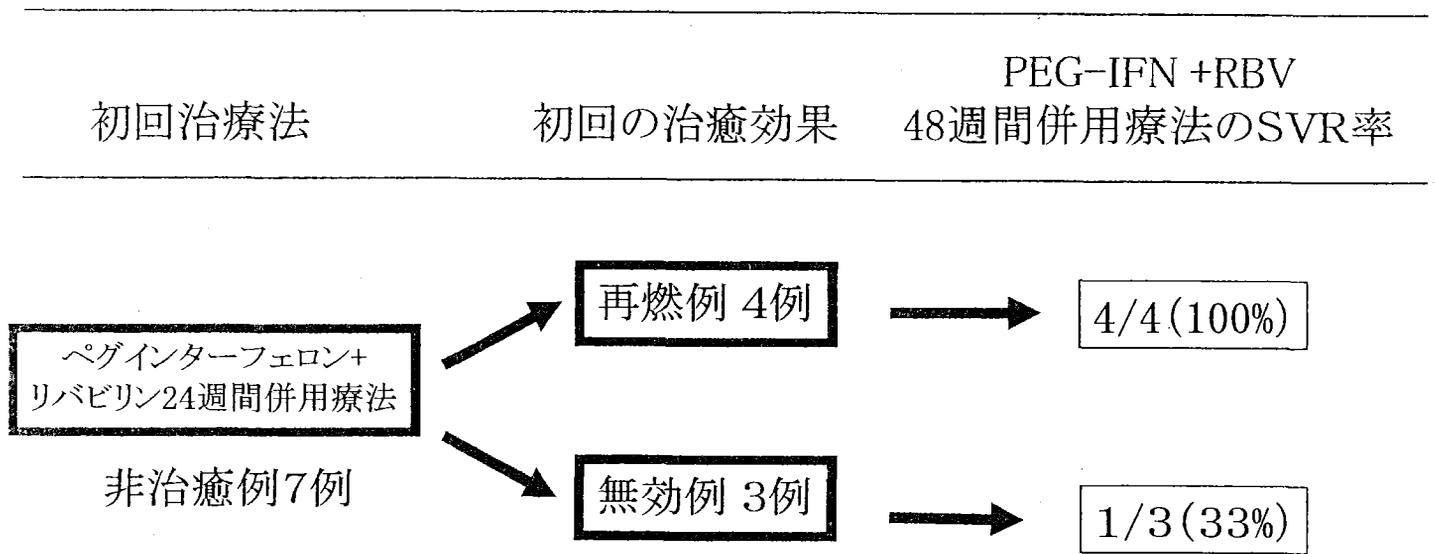
1. 初回非治癒例(再燃例・無効例)のペグ-IFN+リバビリン72週投与の成績
2. 初回インターフェロン(リバビリン)再燃例のペグ-IFN+リバビリン+Telaprevir(プロテアーゼ阻害剤)の併用試験
3. 初回 $\alpha$ -IFN副作用中止例の $\beta$ -IFNの治療成績

## 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

	初回の治療効果	PEG-IFN +RBV併用療法 72週のSVR率
PEG-IFN +RBV 併用療法72週再投与86例	再燃例 33例	24/33(73%)
	再燃例 7例	5/7(71%)
	無効例 53例	26/53(49%)
	無効例 8例	1/8(13%)

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 Kaiser<sup>1</sup>, Bettina Lutze<sup>1</sup>, Holger G. Hass<sup>2</sup>, Christoph R. Werner<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Department of Medicine, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; <sup>2</sup>Marienhospital, 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 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> 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.

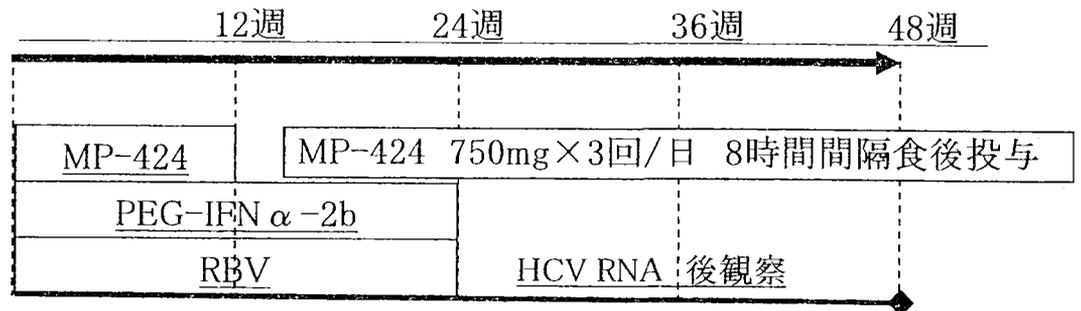
**Results:** The overall SVR rate was 51% (54/107). Overall, 27% (29/107) of patients achieved an RVR of whom 28 (97%) went on to achieve an SVR. In total, 43% (46/107) had a HCV RNA <15 IU/mL at week 12, of whom 93% (43/46) achieved an SVR. In addition, 79% (85/107) patients achieved an end of treatment 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

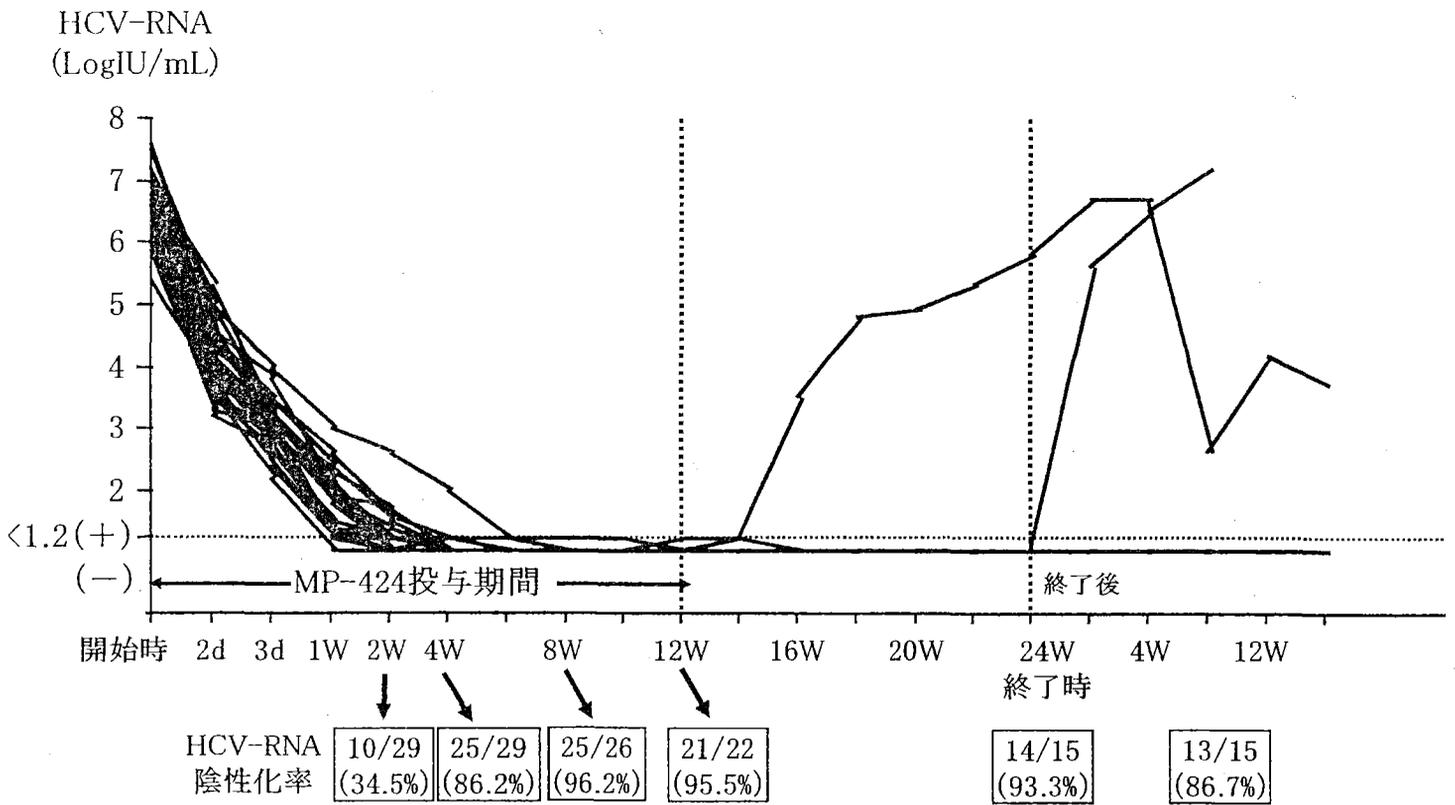
ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 及びリバビリンとTelaprevir (プロテアーゼ阻害剤) の併用試験 (第III相試験)

インターフェロン (リバビリン) 再燃群

n=24



虎の門病院にてC型慢性肝炎(前治療再燃例)を対象にしたMP-424の第III相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移



インターフェロン(＋リバビリン)再燃例へのリバビリン併用  
72週間投与やプロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)の  
3者併用24週間投与は有用である



前治療で鬱症状で中止し、β-IFN+Ribavirin療法で治癒した症例

症例 66y M HCV genotype 1b

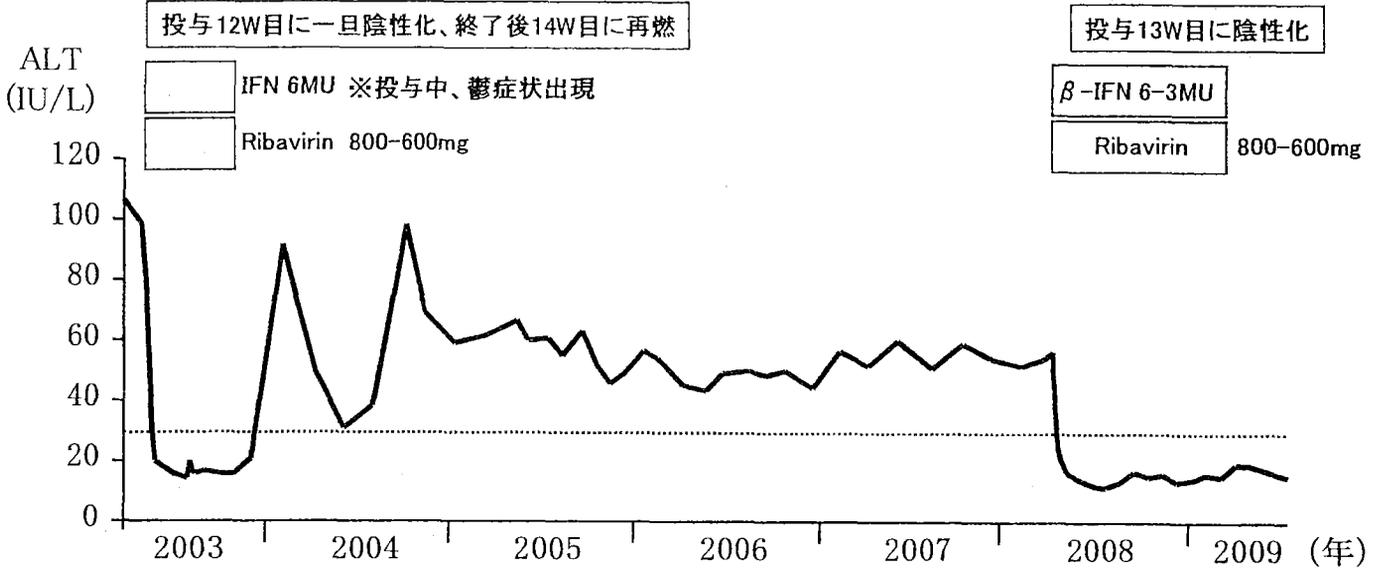
HCV Core aa70, aa91: non-double Wild

ISDR変異数: 0

HCV RNA(KIU/ml)

(TaqMan)

(ハインジ)	610	5.5	>500	1400	2600	2800	2700	3400	1500	6.8	1.2			
定性	+	-	-	+						+	-	-	-	-



前治療で鬱症状が出現のため治療中止症例にたいする  
β-IFN+Ribavirin療法の1b高ウイルスのC型慢性肝炎治療成績  
SVR率(35.7%)

性別	年齢	鬱の有無	前治療	HCV-RNA (KIU/ml)	治療中のHCV-RNA 陰性化歴	開始時 HCV-RNA (LogIU/ml)	完遂の有無	治療成績	
1.	女	59	有	他院不明	他院不明	他院不明	6.4	完遂	NR
2.	男	57	有	IFN+Riba	940	無	6.5	完遂	NR
3.	女	68	有	Peg-IFN+Riba	2500	無	7.3	完遂	SVR
4.	女	67	有	Peg-IFN+Riba	他院不明	他院不明	7.1	完遂	NR
5.	女	63	有	α-IFN	440	無	6.6	完遂	SVR
6.	女	56	有	Peg-IFN+Riba	>500	無	6.7	完遂	NR
7.	男	57	有	α-IFN	他院不明	他院不明	6.9	完遂	ETR
8.	男	65	有	α-IFN	>5000	不明	6.4	完遂	NR
9.	男	60	有	他院不明	他院不明	他院不明	6.5	完遂	SVR
10.	女	66	有	Peg-IFN+Riba	1300	無	6.5	完遂	NR
11.	男	61	有	α-IFN	>5000	有	6.7	完遂	NR
12.	女	68	有	IFN+Riba	1100	無	6.6	完遂	NR
13.	男	66	有	IFN+Riba	1200	有	6.8	完遂	SVR
14.	女	59	有	Peg-IFN+Riba	970	有	5.5	完遂	SVR

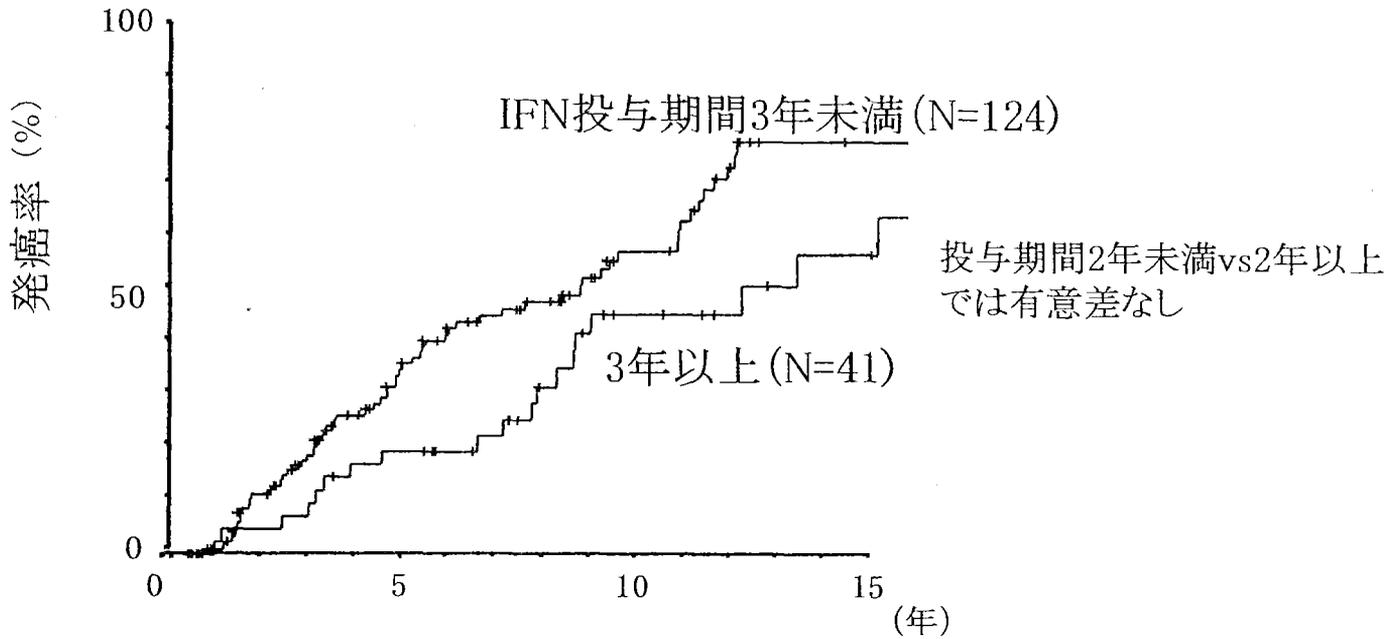
PEG-IFN- $\alpha$ +RBV併用療法で副作用で治療が中断した症例の  
IFN- $\beta$ +RBV併用療法は有効な治療法である

インターフェロン(+リバビリン)無効例に対する  
インターフェロン少量長期療法の成績

# インターフェロン(＋リバビリン)無効例に対する 発癌予防のインターフェロン長期療法の成績

N=165 1年以内発癌症例除外, 発癌後IFN投与例除外

Log-rank test :  $P=0.030$

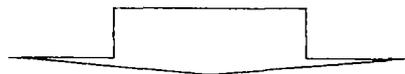


## NR例の発癌に寄与する独立要因

N=165 肝癌初発前にIFN療法を行いNRであった症例

独立因子	ハザード比 (95%信頼限界)	$P$	
年齢	1: <54y 2: 55y-	1.63(1.10-2.64)	0.045
AFP	1: <20ng/ml 2: $\geq$ 20ng/ml	1.57(0.98-2.51)	0.052
アルブミン	1: $\geq$ 4.0g/dl 2: <4.0g/dl	1.71(1.04-2.82)	0.035
IFN投与期間	1: 3年未満 2: 3年以上	0.50 (0.29-0.88)	0.015

# インターフェロン(+リバビリン)無効例に対する インターフェロン少量長期療法の発癌抑制効果



3年以上の長期投与例では、3年未満の  
投与例に比し、発癌率が有意に低下した

## HALT-C 試験

### 試験の目的

2007年のAASLD（米国肝臓病学会）で発表され、NEJM 359:2429-41,2008（文献情報No.48640）に論文がPublishされたHALT-C trial（Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis）。

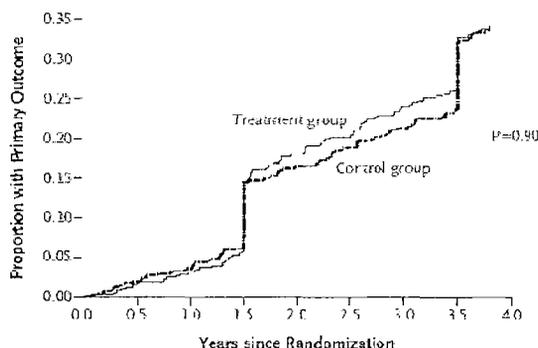
Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/w（ペガシス）+リバビリン併用療法が無効（非SVR）であったC型慢性肝疾患患者に3.5年にわたる低用量Peg-IFN $\alpha$ 2a 90 $\mu$ g/w（ペガシス）による維持療法を施行し、主要エンドポイントである肝疾患の進展（死亡、肝細胞癌、非代償性肝硬変）を阻止することができるか否かを無治療群と比較した無作為化対象比較試験。

# HALT-C 試験

## 試験結果

ALT値、HCV RNA量、組織学的壊死・炎症スコアは、Peg-IFN $\alpha$ 2a群で有意に減少したが (P<0.001)、主要エンドポイントの発生率には両群間で有意差は認められなかった (投与群 34.1% 対 無治療群 33.8%、ハザード比 1.01、95%信頼区間 0.81~1.27, P=0.90、グラフ左)。

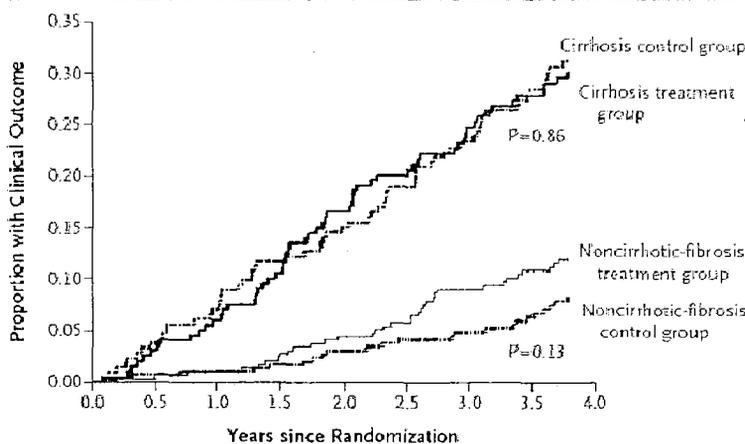
A Primary Outcome



No. at Risk	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Treatment group	494	479	470	457	369	358	339	321	283
Control group	499	483	474	461	382	368	356	335	285

NEJM 359:2489-2497 (2008)

# HALT-C 試験



No. at Risk	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Cirrhosis treatment group	208	195	187	178	165	159	146	131	124
Cirrhosis control group	220	206	198	187	177	167	156	136	125
Noncirrhotic-fibrosis treatment group	309	300	295	287	281	270	259	243	234
Noncirrhotic-fibrosis control group	313	300	297	288	281	272	266	248	234

臨床転帰が生じた症例の割合は、肝硬変では投与群と対照群で同等であった。

肝硬変ではない症例では、投与群の方が対照群より高かったが、その差は有意ではなかった。  
(臨床転帰・・・死亡、非代償性肝硬変、肝細胞癌)

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time to the Primary Outcome and the First Clinical Outcome.

Panel A shows the time to the first primary outcome (death, hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma, or histologic progression) according to group assignment (treatment or control). The large steps in the plot reflect liver biopsies performed for the study. Panel B shows the time to the first clinical outcome (death, hepatic decompensation, or hepatocellular carcinoma) according to group assignment and with patients stratified according to the presence or absence of cirrhosis.

## B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の有効性、安全性について

### 1. 有効性について

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.  
Liaw YF et al, N Engl J Med 2004;351:1521-31.
  - i HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、肝線維化が Ishak score で 4 点以上の 651 例を対象にしたランダム化比較試験。LAM 投与群 : 436 例、プラセボ群 : 215 例、平均観察期間 : 32.4 ヶ月。
  - ii プライマリエンドポイントの病態進行 (肝不全、肝癌、特発性腹膜炎、静脈瘤破裂、肝疾患関連死) で、LAM 投与群 : 7.8%、プラセボ群 : 17.7% と有意差 (hazard ratio, 0.45; P=0.001) があり治験は中止。2 年目の時点での発癌は、LAM 群 : 3.9%、プラセボ群 : 7.9% (hazard ratio, 0.49; P=0.047)。
  
- ② Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients.  
Matsumoto A et al, Hepatol Res 2005;32:173-84.
  - i 肝生検が施行されている B 型慢性肝炎患者でかつ肝発癌のある 2795 人を retrospective に検討。LAM 投与群 : 657 例、コントロール群 : 2138 例。
  - ii 肝生検時からの肝癌発症率を比較し、LAM 投与群 : 4.7% (平均観察期間 4.9 年)、コントロール群 : 11.2% (平均観察期間 6.2 年) (p=0.002)。LAM 投与群では線維化進行例が多いため、LAM 投与 1 年以内に肝生検を行った 377 例を抽出し、コントロール群から LAM 投与症例と背景因子を match させた群を抽出し case-control study をおこなったところ、肝癌発症率は、LAM 投与群 : 0.4%/年 (平均観察期間 2.7 年)、コントロール群 : 2.5%/年 (平均観察期間 5.3 年) (p<0.001)。
  
- ③ Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment  
Sherman M et al, Cleve Clin J Med 2009;76 Suppl 3:S6-9.
  - i AASLD : American Association for the Study of Liver Disease の総説
  - ii B 型肝炎の肝発癌予測因子として、30 歳以上では HBV DNA 量が重要。HBV DNA 陰性群・HBV DNA 低値 ( $10^5$ copies/ml 未満) と HBV DNA 高値 ( $10^5$ copies/ml 以上) の肝癌による死亡率のリスク比は 11.2 と優位。LAM による治療は、その効果が続く間、合併症の危険性を低下させ、肝病変の進行を遅らせる。
  
- ④ Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis

Eugene Schiff et al American J of Gastroenterol. 2008 2776-2783

- i B型肝炎ウイルス感染の肝線維化進行例 245 例を対象に、ETV : 120 例、LAM : 125 例で 48 週間投与。
- ii 肝線維化の改善は、核酸アナログ初回投与かつ HBe 抗原陽性で、ETV : 57%、LAM : 49%、初回投与かつ HBe 抗原陰性で、ETV : 59%、LAM : 53%、LAM 耐性 HBe 抗原陽性で、ETV : 43%、LAM : 33%と遜色なかった。

## 2. 安全性について

科学的根拠 (代表的論文)

① Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to Entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy

DJ Tenney et al Hepatology 2009;49:1503-1514

- i 核酸アナログ初回投与 ; 663 例、LAM 耐性出現 ; 187 例。
- ii ETV5 年投与行い、初回投与例で ETV 耐性出現は 1.2%、ウイルス学的ブレイクスルーは 0.8%、LAM 耐性出現例で ETV 耐性出現は 51%、ブレイクスルーは 43%。

② Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance?

Suzuki Y et al J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:429-435

- i 5年以上の LAM 投与にて耐性出現した 19 例に ETV 投与。52 週間は、ETV 0.5mg/day : 10 例、1.0mg/day : 9 例、これに 1.0mg/day/day を 68-92 週追加投与。
- ii 肝生検を 2 回施行できた 11 例中 9 例 (82%) で組織学的活動性が改善、ETV 耐性は 19 例中 5 例 (26%) で出現し、5 例中 2 例 (40%) が肝炎の増悪を認めた。

その他、添付文書にあるようにアデフォビル投与による腎障害出現。

## 3. 有効性・安全性についての整理

### ① 有効性

- 核酸アナログ製剤投与による、発がん抑制及び肝線維化抑制は、有効である。

### ② 安全性

- 耐性出現及び薬剤中断による肝炎増悪以外の重篤な副作用はほとんどみられない。
- 注意すべき副作用として、LAM 投与中の break through hepatitis、中断による肝炎増悪、及び ADV 投与による腎障害がある。
- 現在、初回治療第一選択の ETV の耐性出現は、5 年で 1.2%という報告である。
- LAM 耐性及び ETV 耐性出現例には、原則 LAM+ADV 投与が推奨される。

(注) LAM : ラミブジン、ADV : アデフォビル、ETV : エンテカビル

### C型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回治療の

#### 有効性、安全性について

##### 1. 有効性及び対象について

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.

Hiramatsu N et al. Hepatol Res 2008;38:52-9.

- i 以前に IFN 単独療法で再燃 : 38 例、無効 : 14 例を対象に PEG-IFN/RBV48 週施行。
- ii SVR は、再燃例 : 61% (23/38)、無効例 : 43% (6/14)。

- ② High Sustained Virologic Response Rates in HCV Genotype 1 Relapser Patients Retreated with Peginterferon ALFA-2a (40KD) plus Ribavirin for 72 weeks  
Stephan Kaiser et al Hepatology, Volume 48, S1 1860 (p 1140A), AASLD2008

- i PegIFN/RBV48週投与の再燃例を対象に、PegIFN/RBV72週再投与施行。
- ii SVR%は50%。

- ③ Re-treatment of chronic hepatitis C non-responders to peginterferon alfa-2b: a randomized trial.

Jenson DM et al Annals of Internal Medicine 2009;150(8):528-540.

- i PegIFN- $\alpha$ 2b plus ribavirin 療法が NR であった 469 名
- ii PegIFN- $\alpha$ 2a plus ribavirin で 72 週 : 156 名、48 週 : 313 名の再治療行ったところ SVR はそれぞれ 14%, 9%と比較的低値。

##### 2. 安全性について

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Re-treatment of chronic hepatitis C non-responders to peginterferon alfa-2b: a randomized trial.

Jenson DM et al Annals of Internal Medicine 2009;150(8):528-540.

- i PegIFN- $\alpha$ 2b plus ribavirin 療法が NR であった 469 名
- ii PegIFN- $\alpha$ 2a plus ribavirin で 72 週 : 156 名、48 週 : 313 名の再治療行ったところ重篤な有害事象は、それぞれ 28 例 (18%), 33 例 (11%)。

### 3. 有効性及び対象・安全性についての整理

#### ① 有効性及び対象

- 全ての患者について、再治療による効果が期待できる訳ではないが、初回治療による結果（無効、再燃、中断）、及び初回治療方法（IFN 単独か否か、薬剤投与量が十分であったか否か）により、再治療の効果は異なる。
- 初回治療による結果が再燃及び中断の場合は、再治療による効果は十分に期待できる。
- 初回治療方法が、IFN 単独であった場合・薬剤投与量が不十分であった場合についても、再治療による効果は十分に期待できる。

#### ② 安全性

- 再治療による重篤な副作用は10～20%であり、初回治療と安全性に関しては同程度と考えられる。初回治療と同様に慎重な対応が望ましい。

(注) IFN：インターフェロン、PEG-IFN：ペグインターフェロン、RBV：リバビリン

## C型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与の

## 有効性、安全性について

## 1. 有効性について

科学的根拠（代表的論文等）

- ① Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon.  
Di Bisceglie AM et al NEJM 2008;359(23):2429-41.
  - i 前治療として PEG-IFN/RBV 併用療法を行い non-SVR であった線維化進行例 1050 例（622 例：非硬変肝、428 例：硬変肝）に対し、PEG-IFN $\alpha$  2a 90  $\mu$ g 投与群：517 例、非投与（コントロール）群：533 例とし、3.5 年観察したランダム化試験。
  - ii ALT、HCV RNA 量、組織像（1.5 年、3.5 年で肝生検施行）は投与群で改善したが、end point を死亡、肝癌、肝不全でみた場合、肝硬変群、非硬変群にわけて検討しても改善は認めなかった。
- ② PegIntron Maintenance Therapy in Cirrhotic (METAVIR F4) HCV Patients Who Failed to Respond to Interferon/Ribavirin (IR) Therapy: Final Results of the EPIC<sup>3</sup> Cirrhosis Maintenance Trial.  
J Bruix et al Journal of Hepatology, V 50, Supplement 1, S22. EASL2009.
  - i PEG-IFN/RBV 併用療法で 12 週目までに HCV RNA が陰性化しない 626 例を対象に PEG-IFN の長期投与（5 年）施行したランダム化試験。
  - ii PEG-IFN  $\alpha$  2b 単独長期投与療法は、発癌リスクは変えないが、門脈圧亢進症状（食道静脈瘤破裂、腹水発生イベントなど）を改善する
- ③ Diagnosis, Management, and Treatment of hepatitis C: An update  
Ghany MG et al Hepatology 2009;49:1335-74.
  - i AASLD の Practice Guidelines.
  - ii Recommendation 23：前治療 PEG-IFN/RBV 併用療法が効果のなかった肝線維化進行例及び肝硬変例にメンテナンス治療を行うことは推奨されない。
- ④ Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study.  
Nomura H et al Hepatol Res. 2007 ;37(7):490-7
  - i Genotype1 高ウイルス量、60 歳以上の IFN 少量長期投与：44 例（慢性肝炎 26 例、肝硬変 18 例）、年齢、性別、肝組織を一致させたコントロール群：44 例（慢性肝炎 26 例、肝硬変 18 例）を対象。

ii 発がんに関して、慢性肝炎では有意差がなく、肝硬変で IFN 少量長期投与に比してコントロール群でリスクが高かった (p=0.046)。

⑤ Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C

Arase Y et al, J Med Virol. 2007; 79(8): 1095-102

- i 慢性肝炎もしくは肝硬変症例のうち、IFN 少量長期群 (1.5-5 年) : 120 例、この 120 例にマッチさせた非投与群 : 240 例。
- ii 肝発癌を抑制する因子として、肝線維化の進行度、治療後の AFP 値、IFN 治療の有無が重要であった。

## 2. 安全性について

科学的根拠 (代表的論文等)

① Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon.  
Di Bisceglie AM et al NEJM 2008;359(23):2429-41.

- i 前治療として PEG-IFN/RBV 併用療法を行い non-SVR であった線維化進行例 1050 例 (622 例 : 非硬変肝、428 例 : 硬変肝) に対し、PEG-IFN  $\alpha$  2a 90  $\mu$ g 投与群 : 517 例、非投与 (コントロール) 群 : 533 例とし、3.5 年観察したランダム化試験。
- ii 3.5 年の観察期間で、投与群、非投与群の有害事象に差はなかった。

## 3. 有効性・安全性についての整理

### ① 有効性

- IFN 少量長期投与については、欧米の研究において、抗炎症効果はあったが、線維化抑制・発がん抑制効果はなかったと結論付けられている。本研究については、①対象者が日本の発がん年齢と比較して若年であること、②元々欧米では発がん率が低いこと、③観察期間が短いこと等から、本研究結果をもって、日本における IFN 少量長期投与が否定されるものではないとの見解。
- 日本においては、IFN 少量長期投与により、3-4 年以降に発がん抑制効果があったという研究結果があるが、ランダム化試験ではないこと、観察数が少ないこと、等の理由から、欧米の研究結果をくつがえすほどの研究結果はでない。

### ② 安全性

- 3.5 年の観察期間で、インターフェロン少量長期投与に関する、重篤な副作用の報告なし

(注) IFN : インターフェロン、PEG-IFN : ペグインターフェロン、RBV : リバビリン

# 參考資料

# 参考資料 1 - 1

## 肝炎治療戦略会議開催要領

### (目的及び検討事項)

1. 肝炎治療戦略会議（以下、「会議」という。）は、肝炎治療に係る最新の知見に基づいた治療を広く普及させるため、厚生労働省健康局長が参集を求める有識者により専門的な検討を行うことを目的として開催する。

### (会議の構成)

2. 検討会に参集を求める有識者は肝炎治療に精通した学識経験を有するものとする。

### (座長の指名)

3. 会議に座長及び座長代理を置く。座長及び座長代理は、会議構成員の中から互選により選出する。座長代理は、座長が欠席の場合に座長としての業務を行う。

### (会議の公開)

4. 会議は公開とする。ただし、公開することにより、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合または知的財産権その他個人もしくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、会議を非公開とすることができる。
5. 座長は、会議における秩序の維持のため、傍聴人の退場を命ずるなど必要な措置をとることができる。

### (議事録)

6. 会議における議事は、次の事項を定め、議事録に記載するものとする。
  - 一 会議の日時及び場所
  - 二 出席した会議構成員の氏名
  - 三 議事となった事項
7. 議事録は公開とする。ただし、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。
8. 前項の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合には、座長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開しなければならない。

### (会議の庶務)

9. 会議の庶務は、厚生労働省健康局疾病対策課において処理する。

### (その他)

10. この開催要項に定めるほか、会議の運営に必要な事項は、座長が定める。

## 参考資料 1 - 2

### 肝炎治療戦略会議 名簿

飯沼 雅朗	日本医師会常任理事
泉 並木	武蔵野赤十字病院副院長
岡上 武	済生会吹田病院院長
金子 周一	金沢大学大学院医学系研究科恒常制御学教授
熊田 博光	国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長
坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学教授
林 紀夫	大阪大学大学院消化器内科教授
脇田 隆字	国立感染症研究所ウイルス第二部部長
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部部長

※五十音順

B型慢性肝炎の治療ガイドライン（厚生労働省研究班より）

表1. 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、  
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上  
肝硬変では、3 log copies/ml以上

HBV DNA量 HBe抗原	$\geq 7$ log copies/mL	$< 7$ log copies/mL
	e抗原陽性	① IFN長期投与(24-48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① * Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察 ② IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir	

\*Sequential療法とは、核酸アナログ製剤投与によりHBV DNAが検出感度以下になった症例に対しIFNを4週間併用し、その後、IFN単独で20週間投与し薬剤を中止する。

表2. 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、  
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上  
肝硬変では、3 log copies/ml以上

HBV DNA量 HBe抗原	$\geq 7$ log copies/mL	$< 7$ log copies/mL
	e抗原陽性	① Entecavir ②* Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法)
e抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週)

\*Sequential療法とは、核酸アナログ製剤投与によりHBV DNAが検出感度以下になった症例に対しIFNを4週間併用し、その後、IFN単独で20週間投与し薬剤を中止する。

表3.Lamivudine投与中B型慢性肝炎患者に対する  
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

Lamivudine 投与期間		3年未満	3年以上
HBV DNA量			
< 1.8 log copies/mL 持続		Entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	Lamivudine 100mg/日 を継続
≥ 1.8 log copies/mL	* VBT なし	Entecavir 0.5mg/日に 切り替え可	Adefovir 10mg/日併用
	* VBT あり	Adefovir 10mg/日併用	

\* VBT: viral breakthrough

表4.B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-1）

- 1.B型慢性肝炎の治療は、35歳未満はdrug freeを目指してIFNを基本とする。35歳以上は、HBV DNAの持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤をEntecavirとする。一方、Lamivudine及びEntecavir耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir併用療法を基本とする。
- 2.B型肝炎は、HBV genotypeにより治療効果が異なるため、genotypeを測定して治療法を決定することが望ましく、特に、genotype A, Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、第一選択はIFN投与が望ましい。
- 3.IFNの投与期間は、24週間を原則とするが、有効症例（HBV DNA低下、ALT値正常化）は、48週間投与が望ましい。

## 表5.B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

- ・ IFN在宅自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。
- ・ 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、Sequential療法（Entecavir + IFN連続）も選択肢のひとつとなる。
- ・ 肝硬変および肝細胞癌治療後の症例も、核酸アナログの治療を行う。
- ・ 抗ウイルス療法は、ALT値が $\geq 3$ IU/Lの場合に考慮する。35歳以上ではALT正常値でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法（SNMC、UDCA等）で経過をみることも可能である。
- ・ HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため Entecavirは使用できない。
- ・ HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。