

## 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