

B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法の有効性、安全性について

関西労災病院

林 紀夫

緒言

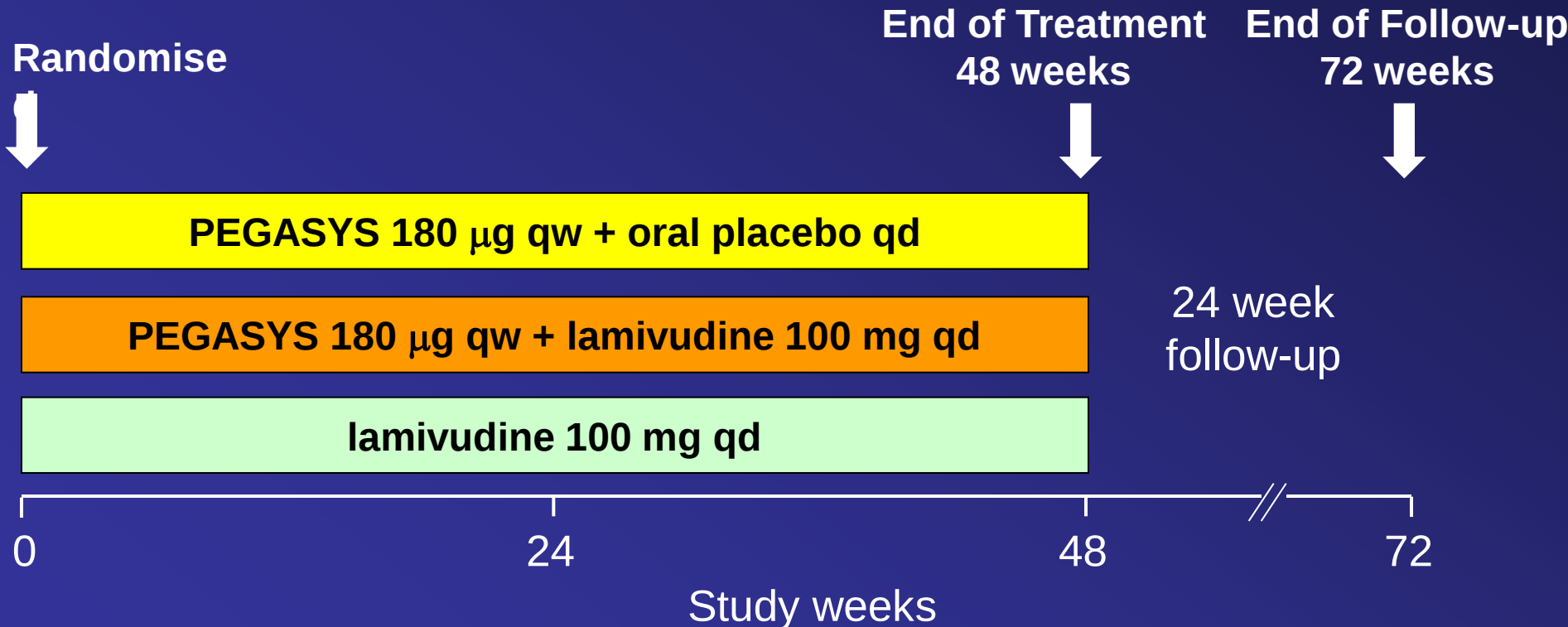
- ▶ ペグインターフェロン(PEG-IFN)α-2a は, AASLD, EASL, APASLのHBV マネジメント ガイドラインでB型慢性肝炎の治療に対して第一選択薬として推奨されているが¹⁻³, 本邦では現在, B型慢性肝炎に対して承認されていない。
- ▶ 核酸アナログ製剤とは異なり, 一定の投与期間で持続的な効果を示すことが報告されている^{4,5}。

1. EASL guidelines. J Hepatol 2009; 2. Lok, McMahon. Hepatology 2007
3. Liaw et al. Hepatol Int 2008; 4. Lau et al. NEJM 2005; 5. Lau et al. EASL 2006

HBe抗原陽性での検討

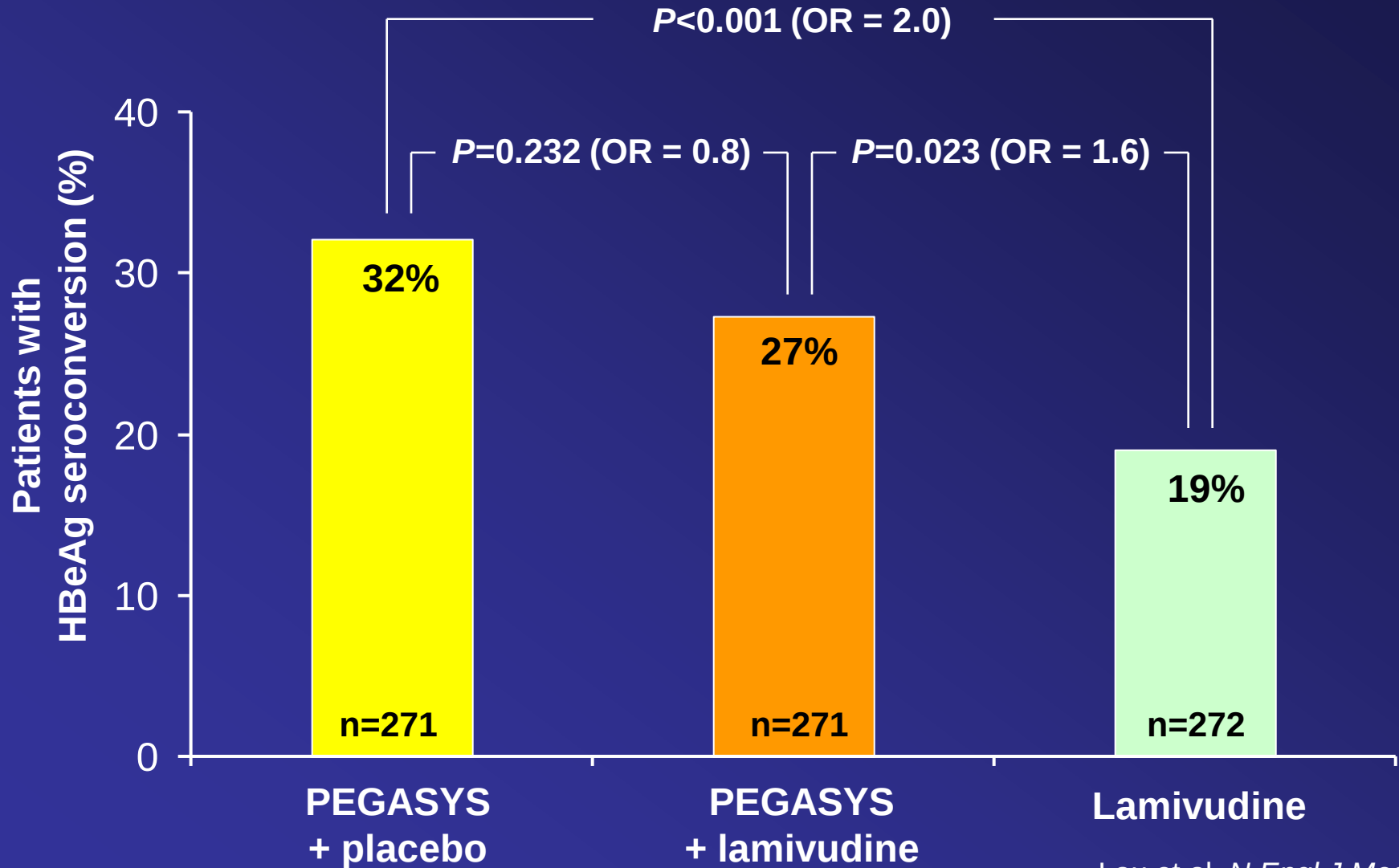
Patients with HBeAg-positive CHB were randomised using a 1:1:1 ratio

ITT population: n=814



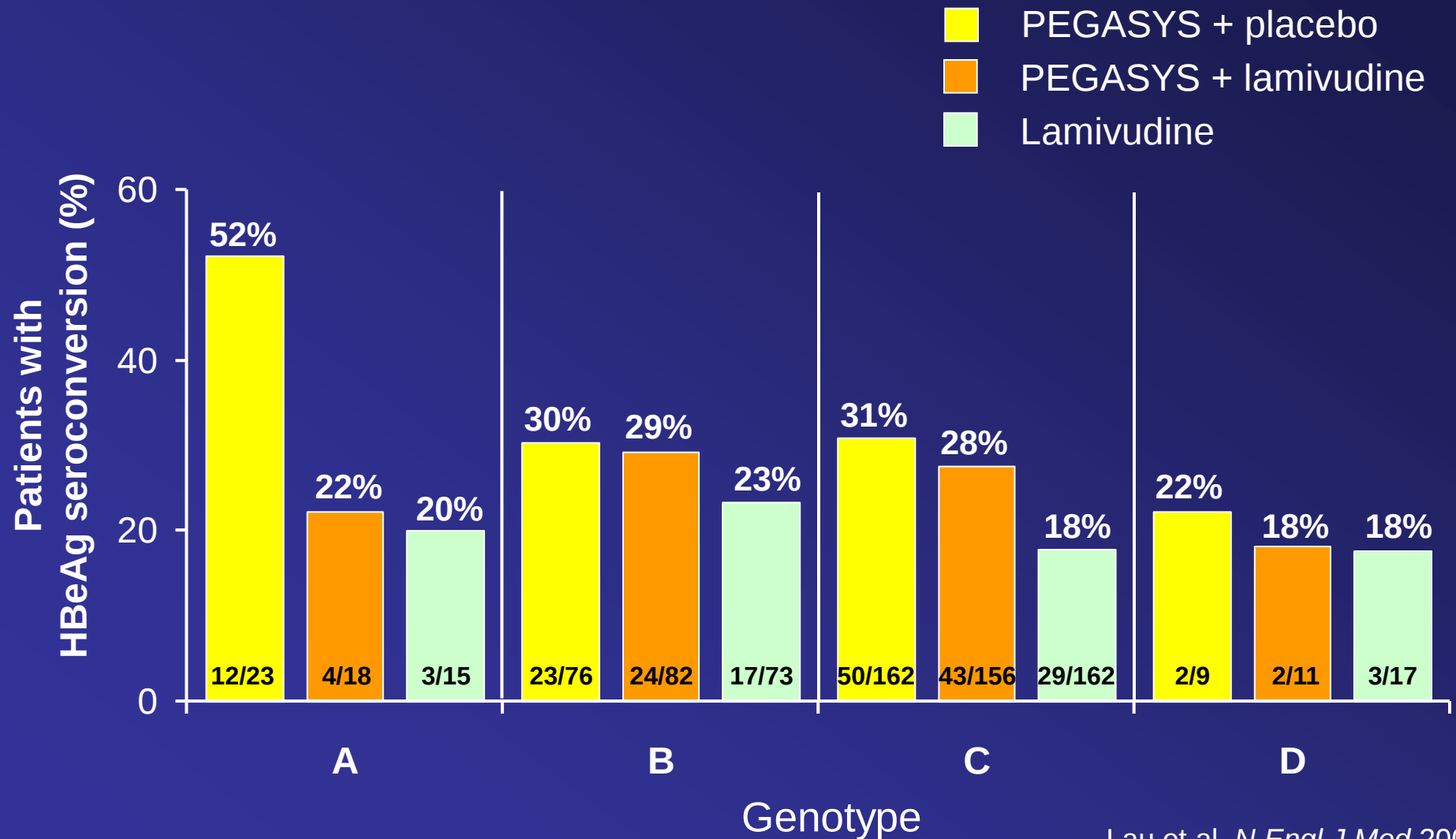
HBeAg Seroconversion

24 Weeks Post-treatment (Week 72)



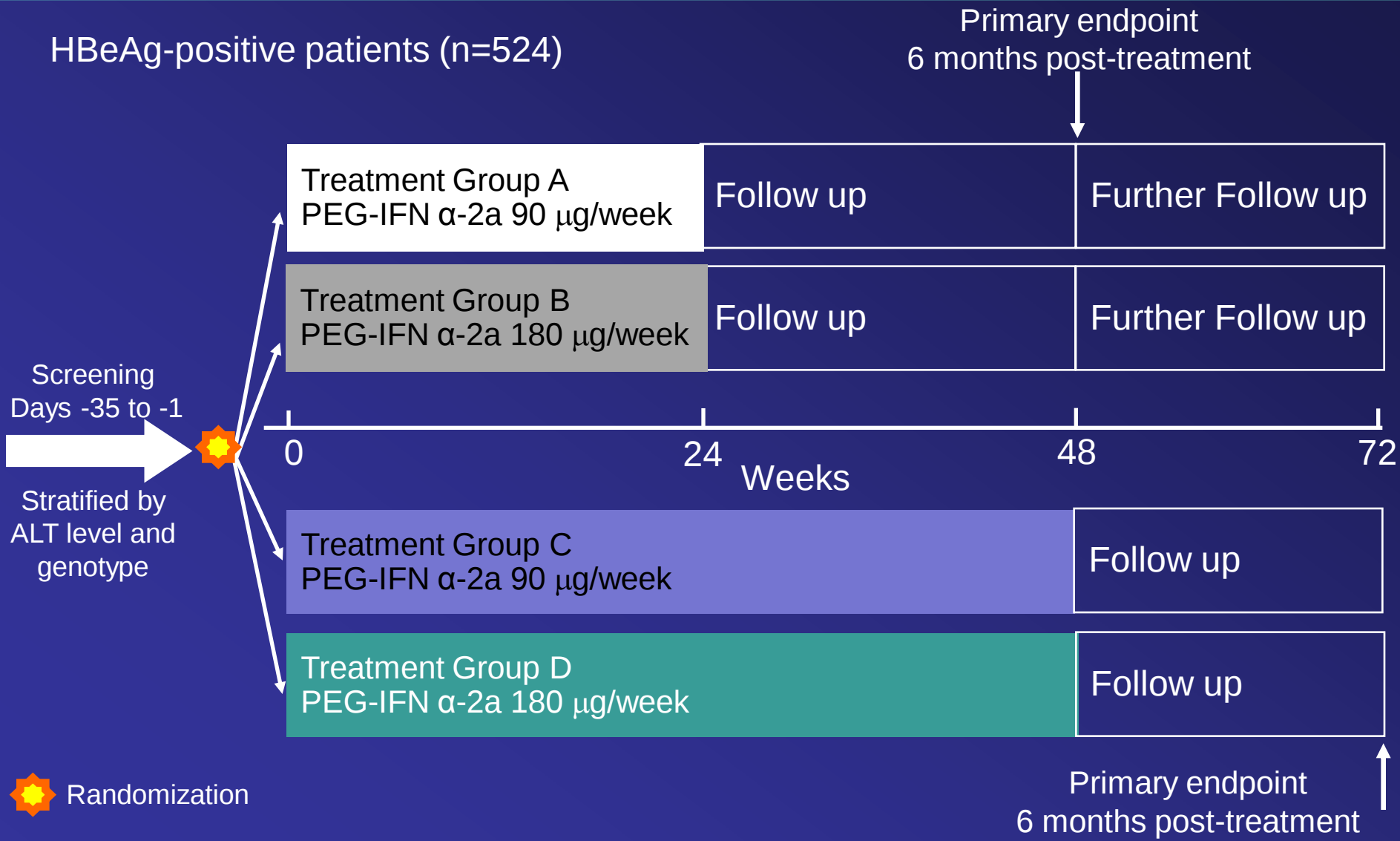
HBeAg Seroconversion

24 Weeks Post-treatment by Genotype

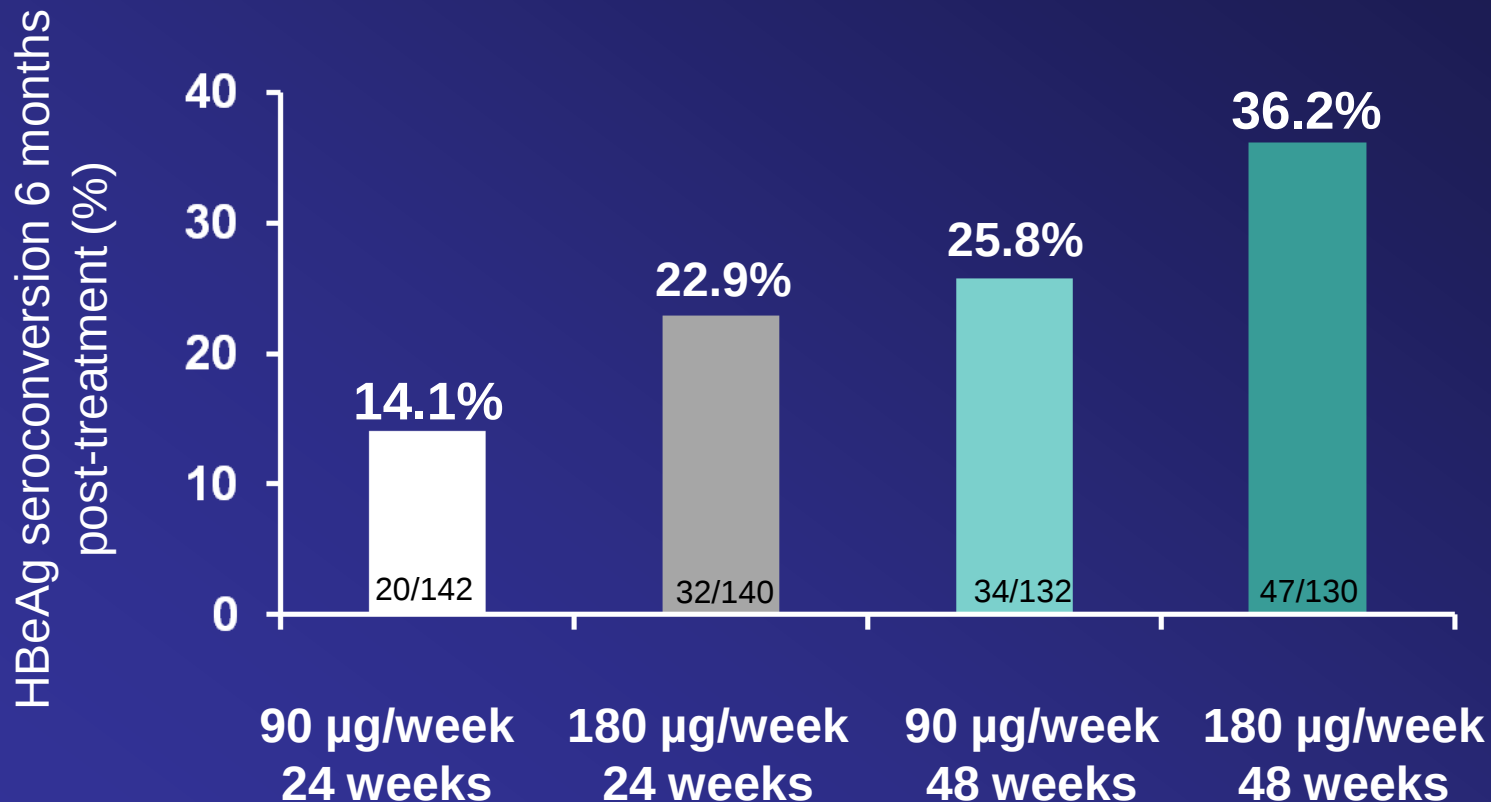


HBe抗原陽性での投与量、投与期間の検討

NEPTUNE Study



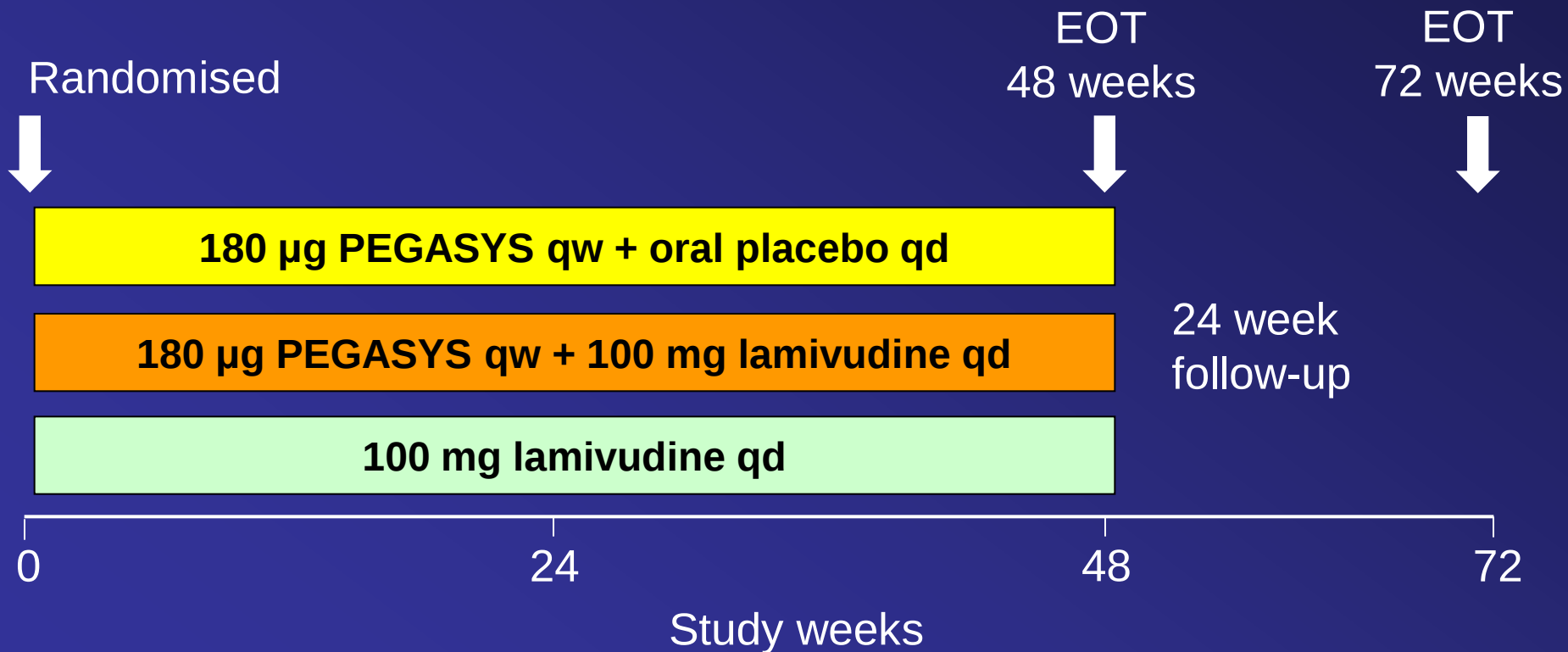
HBeAg seroconversion



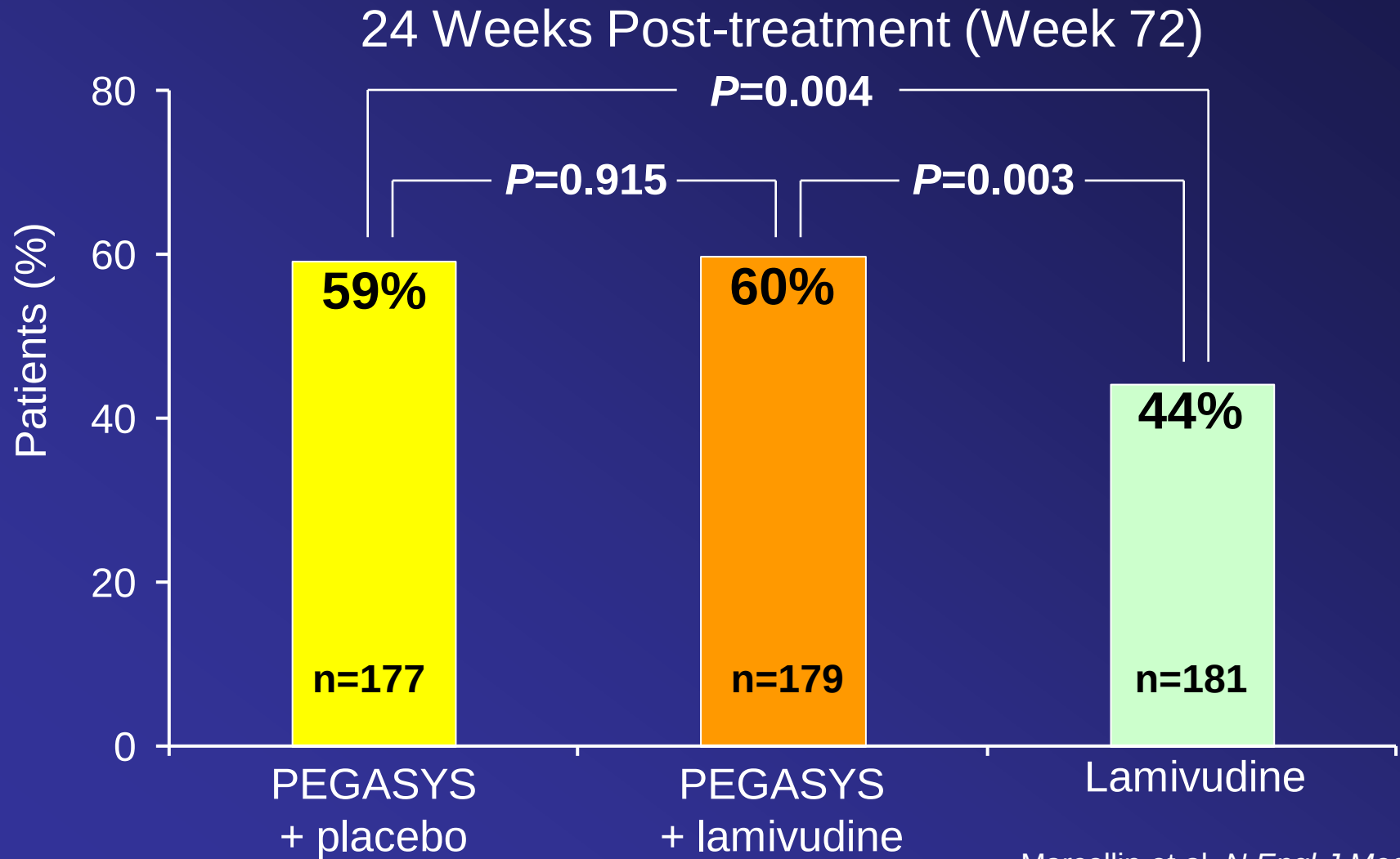
No interaction between dose and duration: $P=0.8959$

HBe抗原陰性での検討

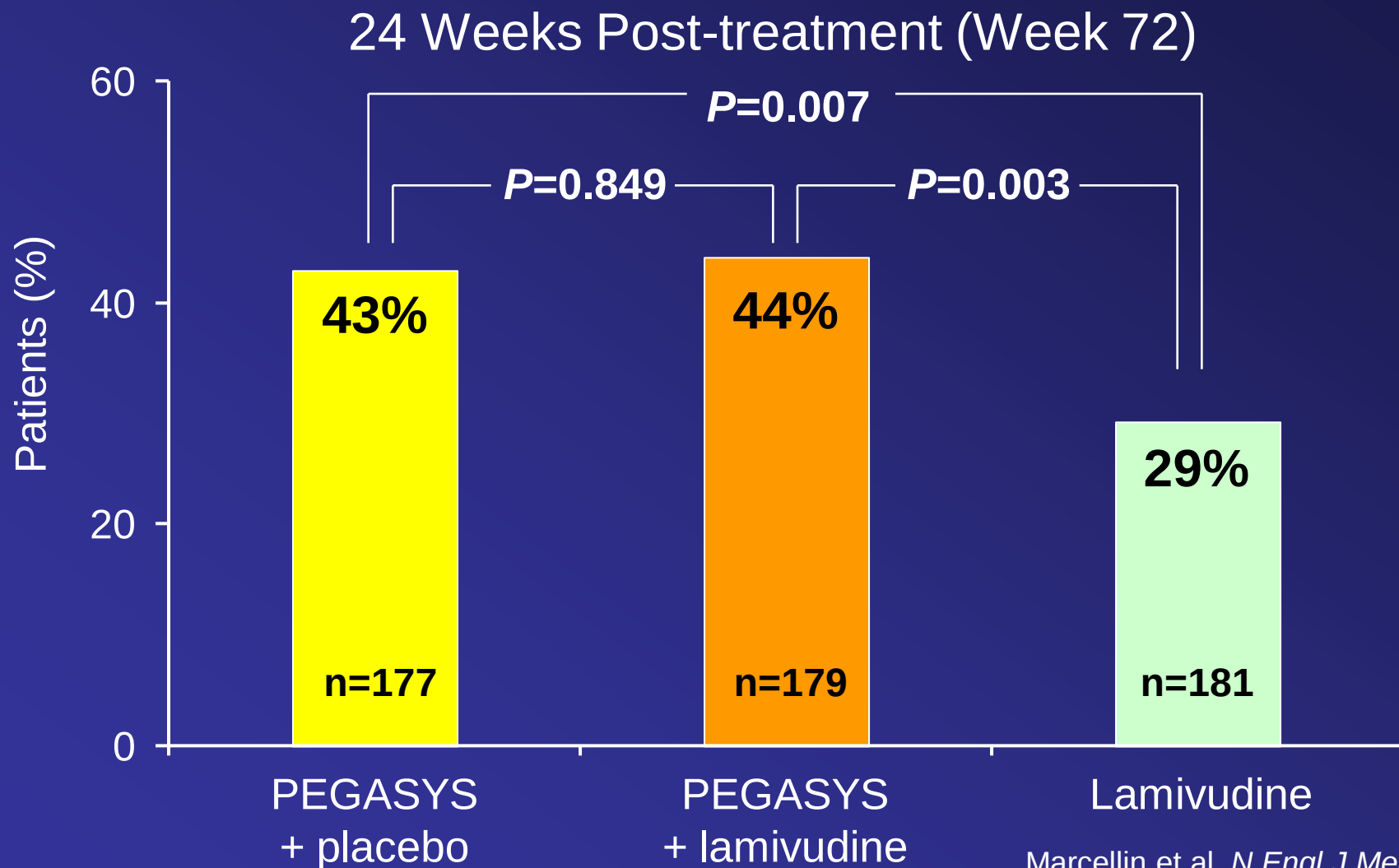
- ▶ Patients with HBeAg-negative CHB were randomised using a 1:1:1 ratio (n=537)



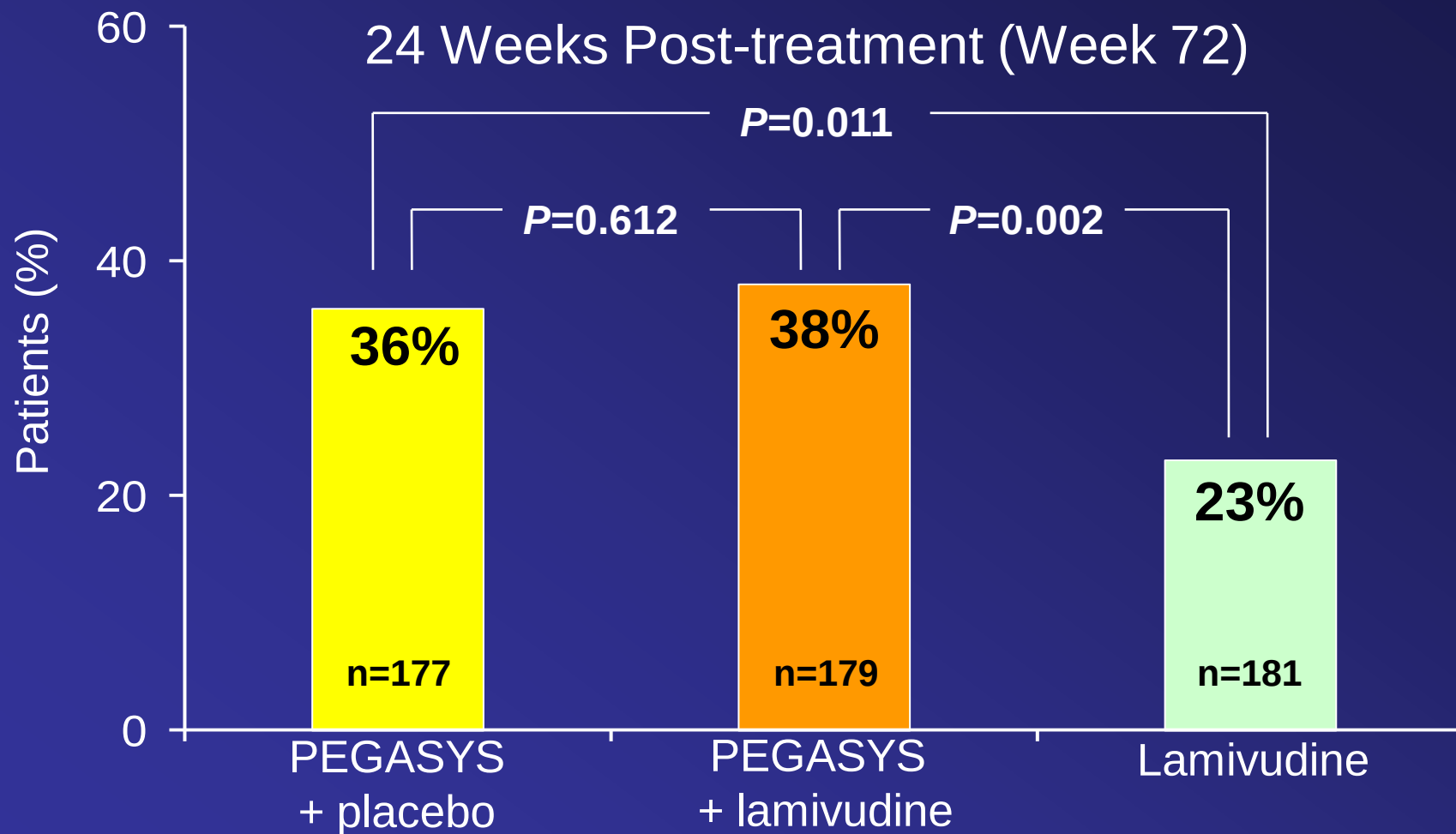
Co-primary Endpoint – ALT Normalisation



Co-primary Endpoint – HBV DNA <20,000 cp/mL



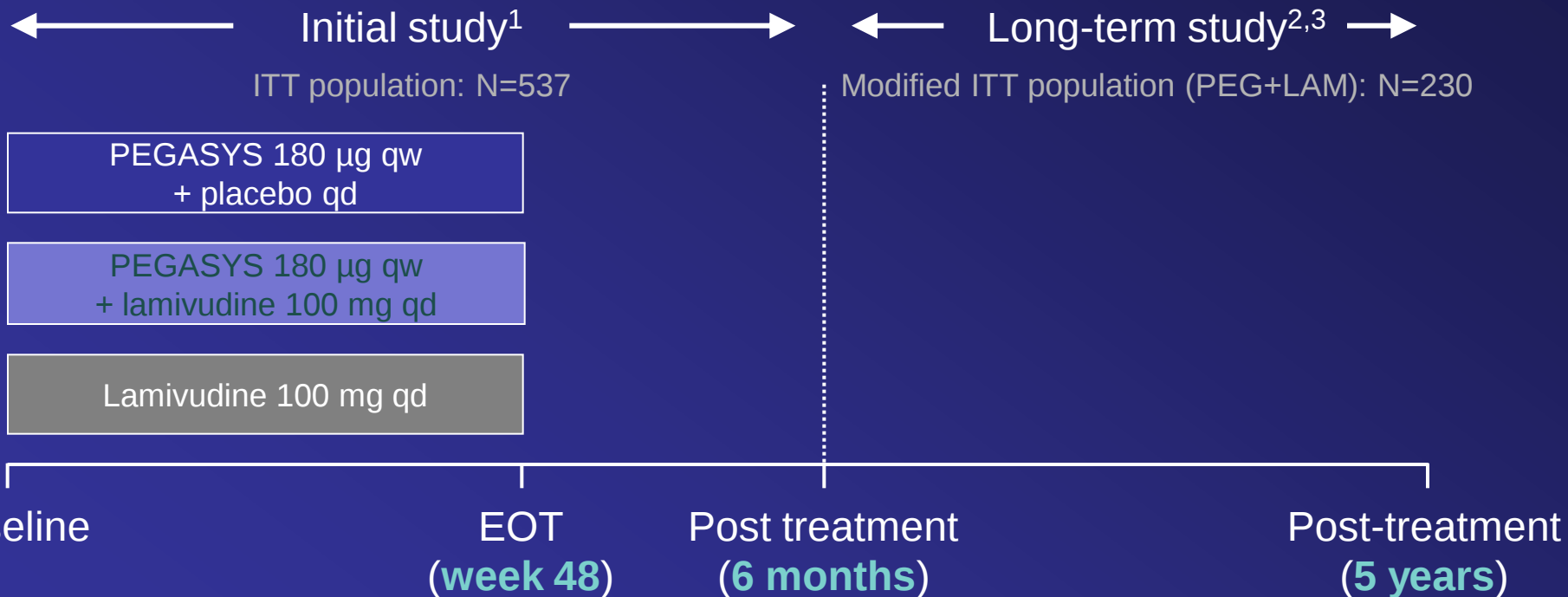
Combined Response*



*Combined response defined as ALT normalisation and HBV DNA <20,000 cp/mL

HBe抗原陰性での長期フォロー

552 patients with HBeAg-negative CHB randomized using a 1:1:1 ratio



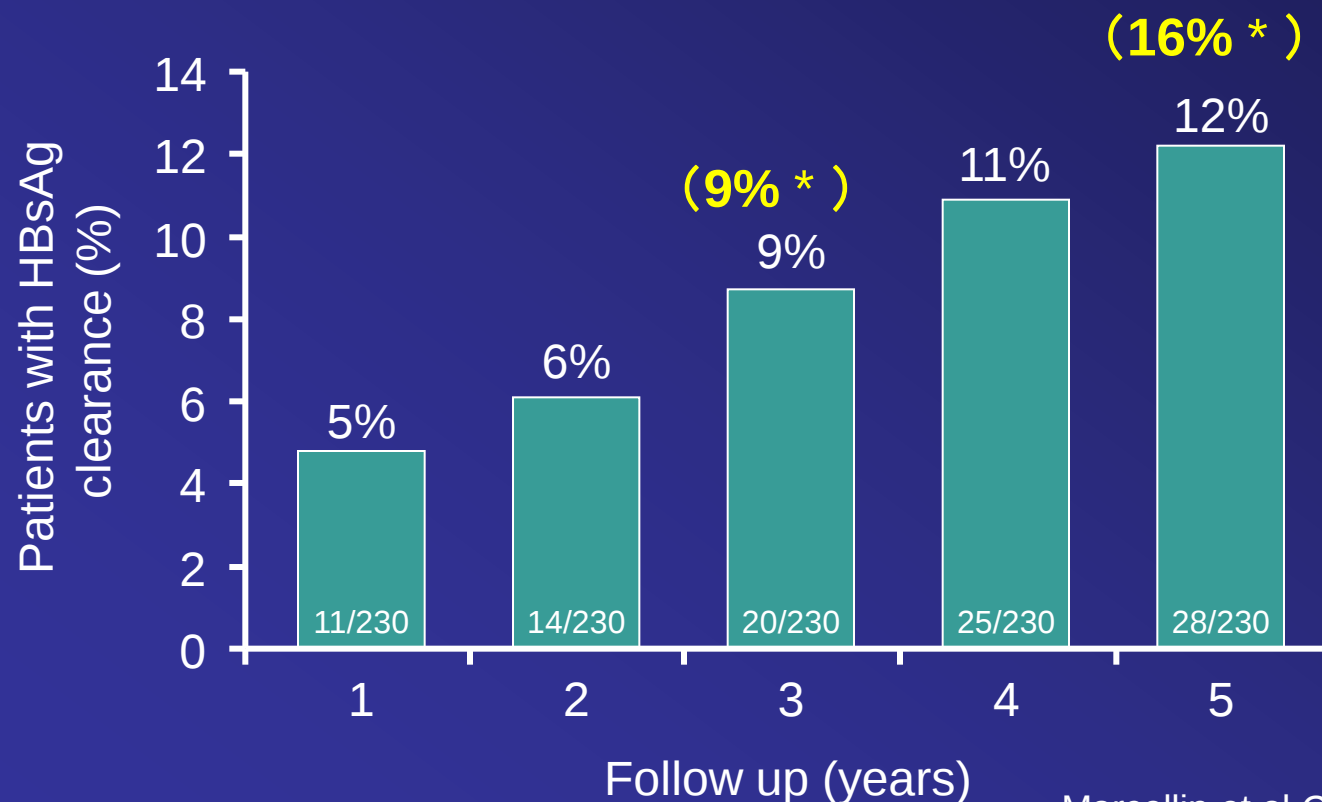
CHB: chronic hepatitis B
EOT: end of treatment
HBeAg: hepatitis B 'e' antigen
ITT: intent to treat

1. Marcellin et al. N Engl J Med 2004
2. Marcellin et al. Gastroenterology 2009
3. Marcellin et al. APASL and EASL 2009

HBsAg Clearance

230 patients with HBeAg-negative CHB treated with PEGASYS ± lamivudine

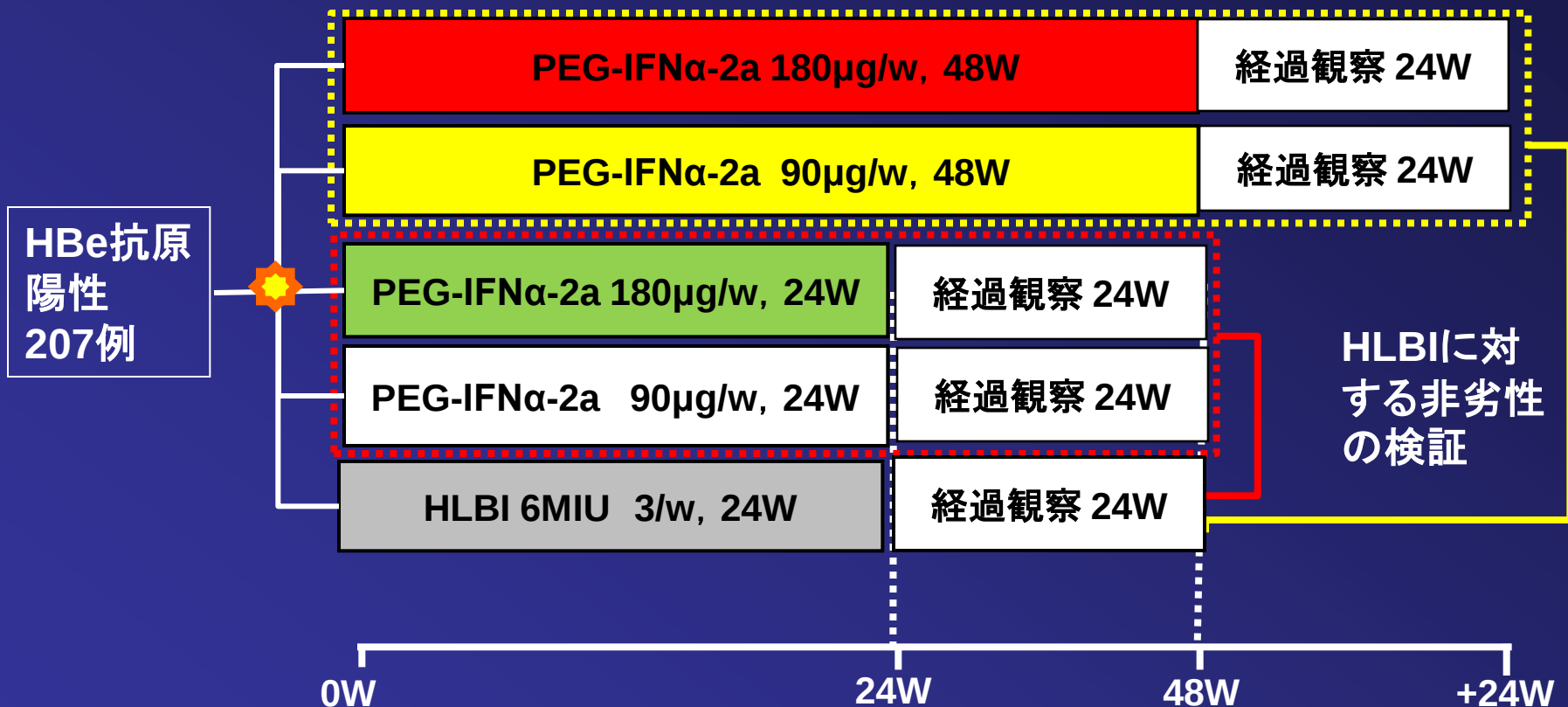
*** Genotype C症例のS抗原陰性化率**



日本での検討

- ▶ HBe 抗原陽性患者を対象とし，天然型IFN α (HLBI)に対するPEG-IFN α -2aの有効性(非劣性)及び安全性を検討する。

試験デザイン



★: 無作為割付, PEG-IFN用量間二重盲検

対象患者(主な選択基準)

- ▶ スクリーニング検査にてHBs 抗原陽性, HBs 抗体陰性であり, かつ登録の6ヶ月以上前にHBe 抗原, HBs 抗原, HBV-DNA, DNA ポリメラーゼのいずれかが陽性であること*
- ▶ 登録の6カ月以内に, 基準値上限を超えるALT 値が2回以上みられた患者
- ▶ スクリーニング検査にてHBe 抗原陽性, HBe 抗体陰性, DNA ポリメラーゼ陽性, HBV-DNA が5.7 Log コピー/mL 以上(ロシュPCR)である患者

評価項目

▶ 主要評価項目

- 投与終了後24週時のHBe-セロコンバージョン(HBe 抗原の消失かつHBe 抗体の発現)かつHBV-DNA 陰性化(5.0 Log コピー/mL 未満)かつALT 正常化(40 IU/L以下)の複合評価
- PEG-IFN48W 併合群及びPEG-IFN24W 併合群とHLBI 群との投与終了後24週時の複合評価の有効率の差
(有効率の差の95%CIの下限值 が-7%を超えた場合を非劣性と評価)

▶ 副次的評価項目

- HBe-セロコンバージョン, HBV-DNA 陰性化, ALT 正常化, HBs-セロコンバージョン, HBe抗原の消失, HBs抗原の消失 等

▶ 安全性

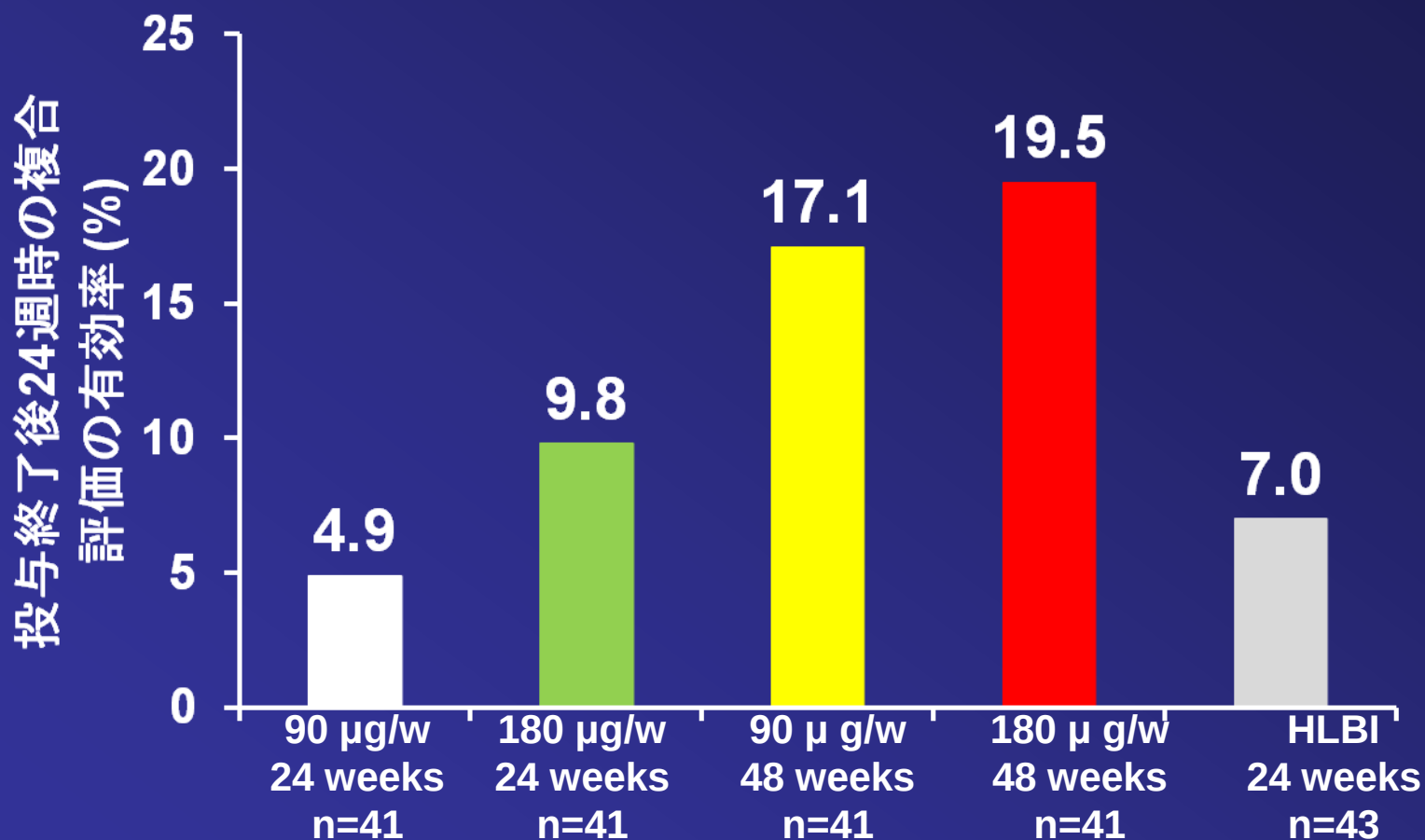
- 自他覚症状, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図検査

患者背景

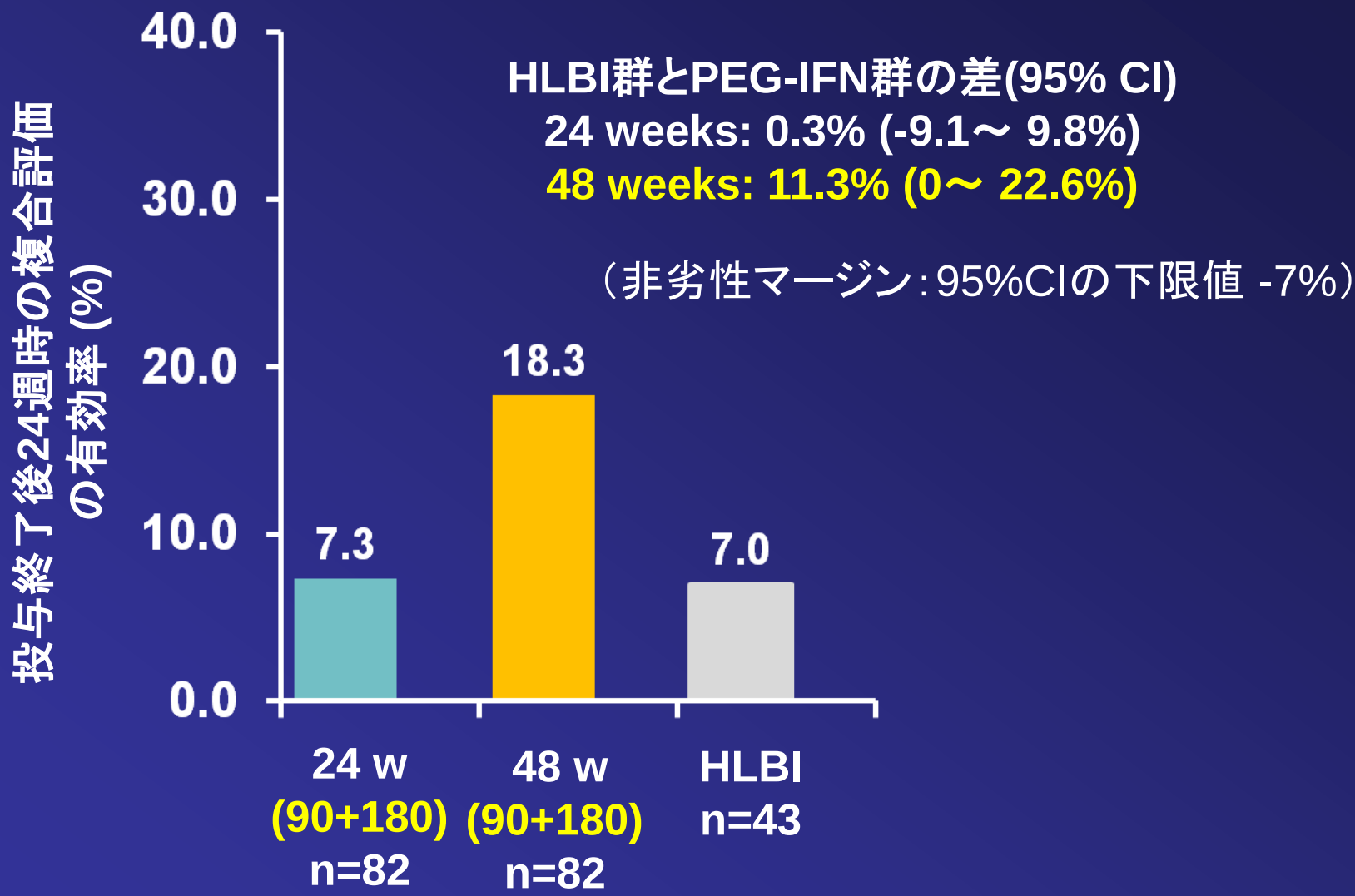
項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
年齢 (歳), 平均	32.8	34.7	33.8	33.8	32.4
男性, n (%)	25 (61.0)	21 (51.2)	27 (65.9)	24 (58.5)	29 (67.4)
体重 (kg), 平均	61.2	60.0	61.5	61.4	64.5
HBV DNA (Logコピー/mL), 平均	7.5	7.4	7.3	7.4	7.4
ALT (U/L), 平均	147.4	143.2	171.7	150.7	138.7
Genotype C, n (%)	39 (95.1)	39 (95.1)	39 (95.1)	39 (95.1)	42 (97.7)
罹病期間 (年), 平均	5.9	4.6	5.3	4.8	3.5
IFN治療あり, n (%)	10 (24.4)	7 (17.1)	7 (17.1)	9 (22.0)	9 (20.9)
NA製剤治療あり, n (%)	4 (9.8)	2 (4.9)	2 (4.9)	3 (7.3)	1 (2.3)

投与群別有効率(複合評価*)

*:複合評価: HBe-セロコンバージョンかつHBV-DNA 陰性化(5.0 Log コピー/mL 未満)かつALT 正常化(40 U/L以下)



PEG-IFN 48週投与群, 24週投与群とHLBI群の比較 (複合評価)



副次的評価項目の有効率

項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBe セロコンバージョン	3 (7.3)	7 (17.1)	10 (24.4)	10 (24.4)	6 (14.0)
HBV DNA 陰性化	2 (4.9)	7 (17.1)	13 (31.7)	11 (26.8)	5 (11.6)
ALT 正常化	9 (22.0)	16 (39.0)	15 (36.6)	15 (36.6)	11 (25.6)
HBsセロコンバージョン	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

HBV DNA 陰性化 : HBV DNA <5 Logコピー/mL

高度・重篤又は中止を要した有害事象

	PEG-IFN α -2a (μ g/week)				HLBI N=43
	90/24w N=41	180/24w N=41	90/48w N=41	180/48w N=41	
有害事象発現例数 (%)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	41 (100)	43 (100)
有害事象の件数	503	603	657	768	570
高度な有害事象発現例数 (%)	1 (2.4)	4 (9.8)	1 (2.4)	2 (4.9)	5 (11.6)
重篤な有害事象発現例数 (%)	3 (7.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	5 (11.6)
有害事象による中止例,数 (%)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0

自他覺的有害事象：発現率30%以上

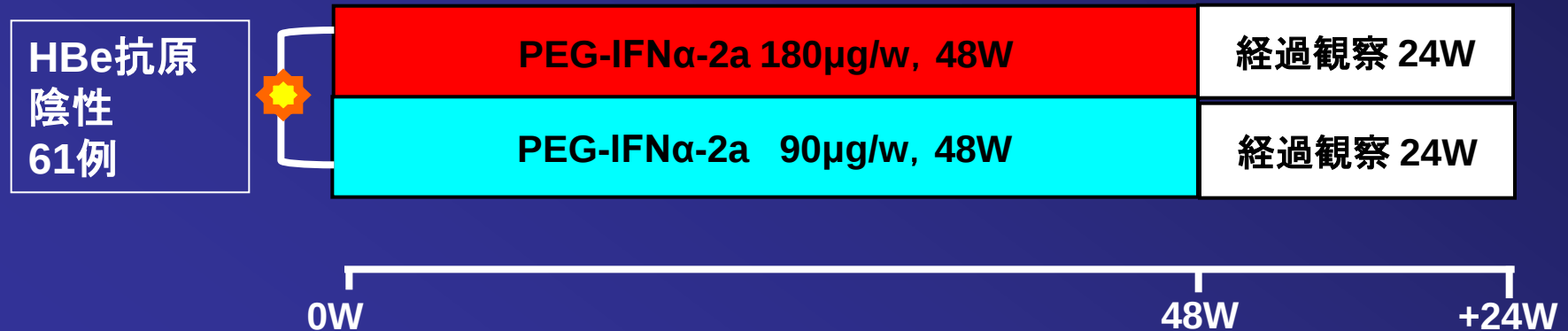
	PEG-IFN α -2a (μ g/week)				HLBI N=43
	90/24w N=41	180/24w N=41	90/48w N=41	180/48w N=41	
発熱	29 (70.7)	34 (82.9)	33 (80.5)	33 (80.5)	40 (93.0)
頭痛	20 (48.8)	28 (68.3)	29 (70.7)	29 (70.7)	33 (76.7)
倦怠感	20 (48.8)	22 (53.7)	27 (65.9)	32 (78.0)	36 (83.7)
鼻咽頭炎	17 (41.5)	16 (39.0)	24 (58.5)	23 (56.1)	19 (44.2)
咽喉頭疼痛	16 (39.0)	15 (36.6)	23 (56.1)	18 (43.9)	12 (27.9)
咳嗽	11 (26.8)	11 (26.8)	23 (56.1)	18 (43.9)	11 (25.6)
鼻漏	9 (22.0)	10 (24.4)	19 (46.3)	11 (26.8)	12 (27.9)
悪心	8 (19.5)	11 (26.8)	12 (29.3)	15 (36.6)	15 (34.9)
関節痛	12 (29.3)	8 (19.5)	10 (24.4)	15 (36.6)	14 (32.6)
下痢	10 (24.4)	13 (31.7)	8 (19.5)	19 (46.3)	8 (18.6)
脱毛症	2 (4.9)	12 (29.3)	9 (22.0)	17 (41.5)	15 (34.9)
注射部位紅斑	11 (26.8)	7 (17.1)	14 (34.1)	9 (22.0)	9 (20.9)

臨床検査異常：発現率20%以上

	PEG-IFN α -2a (μ g/week)				HLBI N=43
	90/24w N=41	180/24w N=41	90/48w N=41	180/48w N=41	
好中球数減少	28 (68.3)	39 (95.1)	38 (92.7)	36 (87.8)	36 (83.7)
白血球数減少	16 (39.0)	30 (73.2)	25 (61.0)	34 (82.9)	13 (30.2)
ALT増加	28 (68.3)	25 (61.0)	23 (56.1)	26 (63.4)	26 (60.5)
AST増加	27 (65.9)	21 (51.2)	19 (46.3)	21 (51.2)	25 (58.1)
血小板数減少	9 (22.0)	23 (56.1)	16 (39.0)	19 (46.3)	9 (20.9)
γ -GTP増加	15 (36.6)	16 (39.0)	11 (26.8)	16 (39.0)	14 (32.6)
血中リン減少	3 (7.3)	4 (9.8)	9 (22.0)	6 (14.6)	6 (14.0)
ヘモグロビン減少	3 (7.3)	3 (7.3)	6 (14.6)	12 (29.3)	1 (2.3)

HBe抗原陰性患者に対する試験デザイン

- ▶ HBs 抗原陽性, HBs 抗体陰性, かつ登録の6ヶ月以上前にHBe 抗原, HBs 抗原, HBV-DNA, DNA ポリメラーゼのいずれかが陽性
- ▶ 登録の6カ月以内に, 基準値上限を超えるALT 値が2回以上みられた患者
- ▶ スクリーニング検査にて**HBe 抗原陰性, HBV-DNA が5.0 Log コピー/mL 以上**(ロシュ PCR)である患者
- ▶ 主要評価項目: HBV-DNA陰性化(<4.3Logコピー/mL), ALT正常化

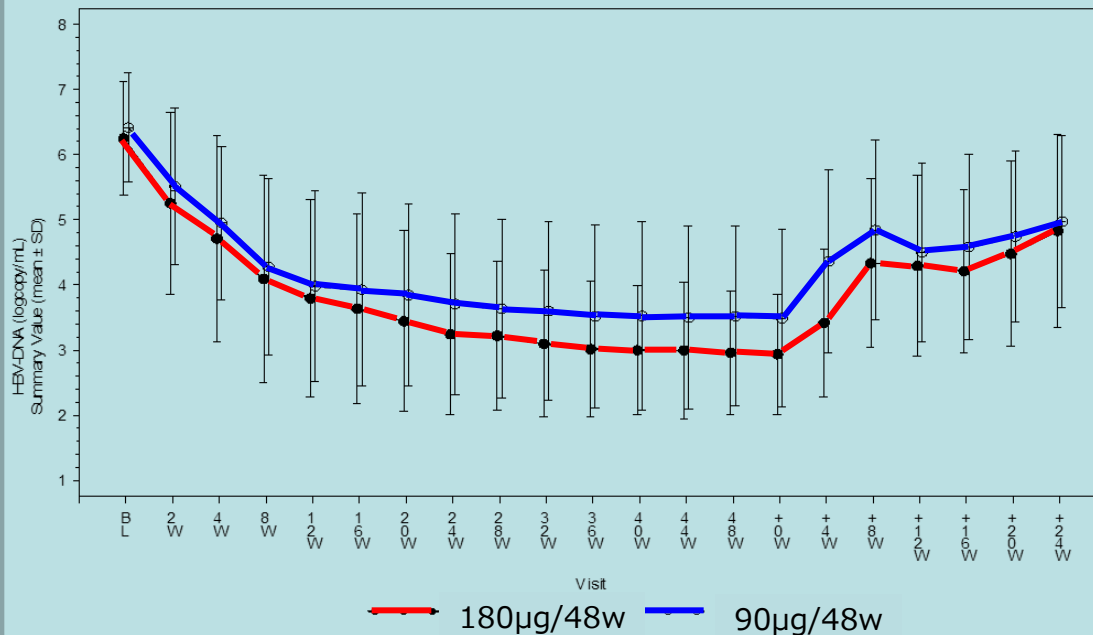


 : 無作為割付, 用量間二重盲検

HBe 抗原陰性患者に対する有効性

	90 μ g/48w	180 μ g/48w
HBV DNA 陰性化率 (%) <4.3Logコピー/mL	37.5% (12/32)	37.9% (11/29)
ALT 正常化率 (%)	68.8% (22/32)	65.5% (19/29)

HBV-DNA定量値の推移図 (平均 $\pm$ SD)



投与期間中, PEG-IFN α -2a 180 μ gは90 μ gに比し, より強い抗ウィルス効果が認められた。

まとめ

- ▶ PEG-IFN α -2a はHBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者に対して，投与量及び投与期間に応じた有効性を示した。
- ▶ HBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者に対して，PEG-IFN α -2a 48週投与群では18%の有効率を示し，天然型IFN 24週群の7%に対して非劣性であることが検証された。
- ▶ PEG-IFN α -2aは投与量，投与期間に関わらず忍容性は良好であった。