

ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・

インターフェロン製剤等の有効性・安全性について（案）

平成 21 年 11 月 18 日

1. はじめに

我が国では、B型・C型ウイルス性肝炎について、早期発見・早期治療の推進を目的として、平成 20 年度からインターフェロン（IFN）医療費助成を柱とした肝炎総合対策を実施している。昨年度の肝炎治療戦略会議では、肝炎研究の方向性を示した『肝炎研究 7 カ年戦略』を取りまとめ、また、C型肝炎に対するペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（RBV）の併用療法について、一定条件の下、投与期間を標準より延長することの意見を取りまとめた。

現在、B型慢性肝疾患に対する治療は、我が国において平成 12 年にラミブジン（LAM）が承認されて以降、平成 16 年にアデホビル（ADV）が、平成 18 年にエンテカビル（ETV）が承認されており、3 剤の核酸アナログ製剤の有効性の知見が集積されている。

また、C型慢性肝疾患に対する治療は、インターフェロン治療の進歩により、難治といわれる 1 型高ウイルス量症例の根治率は改善されているものの、依然として初回治療で約 50%が根治に至ることは難しい現状がある。この初回治療で治癒に至らなかった症例のうち、その条件によっては、再治療による効果が期待できるとの知見も出ているところである。

さらに、根治が難しい症例に対して、インターフェロンの少量長期投与による炎症と線維化抑制、発癌抑制に関する有効性の報告も散見される。

以上のような状況を背景として、本肝炎治療戦略会議において、（1）B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療、（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、（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、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、より一層、適切な肝炎治療が促進されるよう、医学的知見を取りまとめた。

2. 有効性・安全性について

(1) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療

○ 有効性・安全性に関する論文等及び議論

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に関して、台湾からの報告¹⁾では、HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、肝線維化高度（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の報告があり（LAM群：436例、プラセボ群：215例、平均観察期間：32.4ヶ月）、プライマリエンドポイントを病態進行とした結果、LAM群：7.8%、プラセボ群：17.7%とLAM群での病態進行率が有意に低く、2年目の時点での発癌率は、LAM群：3.9%、プラセボ群：7.9%とLAM群が有意に低いとの結果であった。

また、国内の専門施設が共同で行った、LAM使用と発癌抑制との関係を検討した後ろ向き研究²⁾でも、発癌率は、LAM群：0.4%/年、コントロール群：2.5%/年と有意にLAM群で低かった。

B型肝炎の肝発癌予測因子としてHBV DNA量が重要であり、 10^5 copies/ml未満にすることが肝癌による死亡リスクを軽減したとの報告もある。³⁾また、ETVも肝線維化の改善はLAMと遜色ないと報告⁴⁾があり、作用機序からは、発癌抑制に関してもLAMと同等の効果が予測されている。

安全性に関しては、我が国でのLAMの治験で耐性出現や中止による肝炎増悪の経験がある。ETVに関しては、核酸アナログ製剤の初回投与では耐性が出現しにくいものの、LAM耐性例への投与では、ETV耐性が出現しやすいとの報告が国内外からある。^{5) 6)}

以上を踏まえ議論を行ったところ次のような見解となった。

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療による、肝線維化抑制及び発がん抑制に関しては、その有効性が国内外における多くの論文で報告されており、我が国でも、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤は、IFNと並び治療の2本柱となっている。

一方、安全性に関しては、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が、投与中止により肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化を起こすことがあることから、①患者が自己の判断で投与を中止しない様に十分指導すること、②B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師の下で使用すること等に十分留意の上、使用することが望ましい。

また、注意すべき副作用として、LAM投与中のbreak through hepatitis、LAM投与中断による肝炎増悪、及びADV投与による腎障害があるが、break through hepatitisに関しては、薬剤投与中のウイルス量、及び肝機能値の

慎重なモニタリングにより、ADV 投与による腎障害に関しては、クレアチニン値の慎重なモニタリングにより、早期発見・早期対応が可能であるとの見解であった。

LAM 耐性出現例に対する ETV 投与で、ETV 耐性が出現しやすく、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。

なお、現在、初回治療第一選択の ETV の長期投与に関するデータは十分ではなく、今後データの更なる収集が必要である。

(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

○ 有効性・安全性に関する論文等及び議論

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は、国内からの報告で、初回治療が IFN 単独療法の場合、PEG-IFN/RBV 併用療法による再治療は、SVR が初回治療再燃例で 61%、初回治療無効例で 43%と有効である⁷⁾との報告があり、PEG-IFN/RBV48 週併用療法の再燃例に PEG-IFN/RBV72 週併用療法を行った米国からの報告⁸⁾では、SVR が 50%と比較的良好であった。

一方、PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療行った報告⁹⁾では、SVR はそれぞれ 14%、9%と低いという結果であった。

安全性に関しては、PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療行った報告⁹⁾において、初回治療と同程度であるとの結果であった。

以上を踏まえ議論を行ったところ次のような見解となった。

C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療の有効性は、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）、及び初回治療方法（IFN 単独、PEG-IFN/RBV 併用療法）により、再治療の効果は異なる。

初回治療が IFN 単独の場合、再治療による効果は期待できる。また、初回治療による結果が再燃の場合（36 週までにウイルスが消失し、その後再燃した者）、再治療による効果は期待できるが、現在治験が進行しているプロテアーゼ阻害剤を用いる併用治療の有効性の知見が得られつつあり、承認を待ってからどの治療法を選択するか、専門医からの十分な説明が必要である。一方で、初回治療方法が、PEG-IFN/RBV 併用療法で、その結果が無効の場合、PEG-IFN の種類を変えたとしても、再治療による効果は低いとの見解であった。

また、安全性に関しては初回治療と同程度であり、初回治療同様、慎重な対応が望ましいとの結論に至った。

(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

○ 有効性・安全性の論文等及び議論

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は、米国より、前治療として PEG-IFN/RBV 併用療法を行い無効であった線維化進行例に対し、PEG-IFN α 2a 90 μ g 投与群、非投与群として 3.5 年観察したランダム化試験の報告¹⁰⁾があり、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。また、ヨーロッパの研究¹¹⁾においても、PEG-IFN/RBV 併用療法で 12 週目までに HCV RNA が陰性化しない症例に PEG-IFN の 5 年間の長期投与を施行したランダム化試験で、門脈圧亢進症状を改善したものの、発癌リスクは変えないという結果であった。また、AASLD のガイドライン¹²⁾では、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ていない。日本の研究^{13) 14)}では、3～4 年以降に発癌抑制効果があったという研究結果があるが、対象症例数が少ない。

安全性に関しては、米国の研究で、3.5 年の観察期間で、IFN 少量長期投与の重篤な副作用の報告はなく、日本での研究からも重篤な副作用は報告されていなかった。

以上を踏まえ議論を行ったところ次のような見解となった。

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は、我が国においては、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の報告があるが、より質の高い欧米の研究報告により、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。欧米の研究結果をもって、我が国における IFN 少量長期投与の有効性が否定されるものではないが、今後、対象患者の設定、投与期間やエンドポイントの設定等を行った精度の高いデータ収集等が必要であるとの結論に至った。

3. 取りまとめ

(1) 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

- B型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤を投与することは、有効性・安全性の観点から、極めて効果的である。このため、医学的に適応となるB型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤投与を推進することは、政策的にも有効であると考えられる。
- 投与に当たっては、薬剤投与中のウイルス量、及び、肝機能値を慎重にモニタリングし、break through hepatitis の発現を早期に察知する必要がある。また、クレアチニン値を慎重にモニタリングすることにより、ADV 投与による腎機能障害の早期発見に努める必要がある。
- なお、安全性の観点から、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分に指導した上で投与すること、また、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師の下で使用することが必要である。

(2) C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回投与について

- 初回治療による結果が再燃（36 週までにウイルスが消失し、その後再燃した者）の場合、また、初回治療の内容が IFN 単独であった場合には、有効性・安全性の観点から、再治療による効果は十分に期待できる。また、初回治療による結果・初回治療の内容によって、再治療を推進することは政策的にも有効であると考えられる。
- 一方で、現在治療が進行しているプロテアーゼ阻害剤を用いる併用治療の有効性の知見が得られつつあり、承認を待っての治療とどちらを選択するかは、専門医からの十分な説明が必要である。

(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について

- IFN 少量長期投与による有効性については、欧米の研究において否定的な結果が出る等、一定の見解が得られていない。
- 欧米の研究結果をもって、我が国における IFN 少量長期投与の有効性が否定されるものではないが、今後、対象患者の設定、投与期間やエンドポイントの設定等、更なるデータ収集が必要である。

【参考文献】

- 1) Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.
Liaw YF et al, N Engl J Med 2004;351:1521-31.
- 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.
- 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.
- 4) Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis
Eugene S et al American J of Gastroenterol. 2008 2776-2783
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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.
- 8) High Sustained Virologic Response Rates in HCV Genotype 1 Relapser Patients Retreated with Peginterferon ALFA-2a (40KD) plus Ribavirin for 72 weeks
Stephan K et al Hepatology, Volume 48, S1 1860 (p 1140A), AASLD2008
- 9) Re-treatment of chronic hepatitis C non-responders to PEG-IFN alfa-2b: a randomized trial.
Jenson DM et al Annals of Internal Medicine 2009;150(8):528-540.
- 10) Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon.
Di Bisceglie AM et al NEJM 2008;359(23):2429-41.
- 11) PegIntron Maintenance Therapy in Cirrhotic (METAVIR F4) HCV Patients Who Failed to Respond to Interferon/Ribavirin (IR) Therapy: Final Results of the EPIC³ Cirrhosis Maintenance Trial.
J Bruix et al Journal of Hepatology, V 50, Supplement 1, S22. EASL2009.
- 12) Diagnosis, Management, and Treatment of hepatitis C: An update
Ghany MG et al Hepatology 2009;49:1335-74.
- 13) 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
- 14) Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C
Arase Y et al, J Med Virol. 2007; 79(8): 1095-102