

(別添2)

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

肝炎治療戦略会議報告書

平成21年12月25日

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

平成 21 年 12 月 25 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^{※1} (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 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^{※2} (PEG-IFN) とリバビリン^{※3} (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^{※4} 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、IFN 治療の進歩により、難治といわれるセログループ 1 ^{※5}・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。この初回治療で根治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、IFN の少量長期投与による炎症と肝線維化^{※6} 抑制、肝発がん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 IFN の複数回治療、(3) C型慢性肝疾患に対する IFN 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^{※7}陽性、HBe抗原^{※8}陽性、肝線維化高度 (Ishak score^{※9}で4点以上) の651例を対象にしたランダム化比較試験^{※10}において (LAM群: 436例、プラセボ^{※11}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年目の時点での肝発がん率は、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使用と肝発がん抑制との関係を検討した症例対照研究²⁾ ^{※12}でも、肝発がん率は、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型肝炎の肝発がん予測因子としては、HBV DNA量^{※13}が 10^5 copies/ml未満の症例では、肝がんによる死亡リスクが低かったとの報告³⁾もある。また、ETVも肝線維化の改善はLAMと遜色ないとの報告⁴⁾がある。

安全性に関しては、我が国でのLAMの治験で耐性出現や投与中止による肝炎増悪の報告がある。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^{5) 6)}が国内外からある。

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、肝線維化抑制及び肝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。ただし、母子感染等によるB型肝炎ウイルス持続感染者の多くは20~25歳までに自然経過で肝炎は沈静化し、その後も自然経過において一定の確率で沈静化するため、治療適応は慎重に判断する必要がある。

一方、安全性に関しては、核酸アナログ製剤の投与中止による肝炎の増悪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ように医師等が十分指導すること、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事等に十分留意する必要がある。

LAM投与中の耐性ウイルス出現による肝炎増悪には注意すべきであり、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が必要である。また、注意すべきその他の副作用として、ADV投与による腎障害があり、薬剤投与中の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。

LAM耐性ウイルス出現例に対するETV投与では、ETV耐性ウイルスが出現しやすい

ため、LAM 耐性ウイルス及び ETV 耐性ウイルス出現例には、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いため、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 IFN 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 IFN の複数回治療の有効性は、国内からの報告⁷⁾では、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により、SVR^{*14} (sustained virological response) が初回治療再燃例で 61%、初回治療無効例で 43% と有効であり、米国からの報告⁸⁾においても、PEG-IFN/RBV48 週併用療法の再燃例に PEG-IFN/RBV72 週併用療法による再治療を行った場合、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 週の再治療を行った報告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 週の再治療を行った報告⁹⁾において、重篤な副作用の発現頻度は、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、すべての患者について、再治療による効果が期待できるわけではないが、初回治療による結果（無効、再燃等）、及び初回治療方法（IFN 単独、PEG-IFN/RBV 併用療法等）により、再治療の効果は異なる。

初回治療方法が IFN 単独の場合、再治療による効果は期待でき、また、初回治療が PEG-IFN/RBV 併用療法で結果が再燃の場合（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一方で、現在治験が進行しているプロテアーゼ阻害剤^{*15}を用いる併用治療の有効性の知見が得られつつあり、PEG-IFN/RBV 併用療法とどちらの治療法を選択するかに関しては、専門医からの十分な説明が必要である。なお、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。

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 IFN 少量長期投与

○ 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 IFN 少量長期投与の有効性は、米国からの報告¹⁰⁾では、前治療として PEG-IFN/RBV 併用療法を行い無効であった肝線維化進行例に対し、PEG-IFN α 2a 90 μ g 投与群、非投与群に分けて 3.5 年観察したランダム化試験において、抗炎症効果はあったが、肝線維化抑制・肝発がん抑制効果はないという結果であった。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、肝発がんリスクは変えないという結果であった。また、AASLD^{*16} (米国肝臓病学会) 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療法^{*17}を行うことは推奨されていない。日本の症例対照研究^{13) 14)}では、3~4 年以降に肝発がん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 IFN 少量長期投与の有効性は、我が国の症例対照研究において 5 年を超える長期投与での肝発がん抑制効果が示される一方、欧米の 3.5~5 年のランダム化比較試験において、抗炎症効果はあったものの、肝線維化抑制・肝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、最新のガイドライン等を参照の上、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奨することは、政策的にも有効であると考えられる。
- 核酸アナログ製剤投与に当たっては、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、耐性ウイルス出現による肝炎増悪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の複数回治療について

- 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、PEG-IFN/RBV併用療法による再治療の効果は十分に期待できる。つまり、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、PEG-IFN/RBV併用療法とどちらの治療法を選択するかに関しては、専門医からの十分な説明が必要である。
- 初回治療で十分量の薬剤投与が行われたPEG-IFN/RBV併用療法無効例に対して、PEG-IFN/RBV併用療法による再治療を行った場合には効果が低く、また、IFN治療による副作用の観点も踏まえ、政策的な有効性は低いと考えられる。

(3) C型慢性肝疾患に対するIFN少量長期投与について

- IFN少量長期投与の有効性は、我が国の症例対照研究において5年を超える長期投与での有効性が示される一方、欧米の3.5～5年のランダム化比較試験において有効性が示されない結果が出る等、一定の見解が得られておらず、現時点での政策的な有効性は低いと考えられる。
- 我が国と欧米の研究結果では治療対象・治療期間等が異なり、今後、対象患者、投与期間やエンドポイントの設定等を行った上で、更なるデータ収集が必要である。

【参考文献】

1. Liaw TF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
2. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32: 173-84.
3. Sherman M. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S6-9.
4. Schiff E, Simsek H, Lee WM et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2776-83
5. Tenney DJ, Rose RE, Pokornowski KA et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to Entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-14.
6. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance? *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 429-35.
7. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T et al. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2008; 38: 52-9.
8. Kaiser S, Lutze B, Hass HG et al. High sustained virologic response rates in HCV genotype 1 relapser patients retreated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin for 72 weeks. *Hepatology* 2008; 48 Suppl 1: 1140A.
9. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528-40.
10. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-41.
11. Bruix J, Poynard T, Colombo M et al. 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 Hepatol* 2009; 50 Suppl 1: S22.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
13. Nomura H, Kashiwagi Y, Hirao R et al. 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. *Hepatol Res* 2007; 37: 490-7.
14. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095-102.

【用語集】

- ※ 1 インターフェロン：ウイルスの増殖を抑制する生理活性物質として発見され、その後、体内で産生されることが明らかになった。肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることから、治療薬として用いられている。
- ※ 2 ペグインターフェロン：インターフェロンにペグ（PEG：ポリエチレングリコール）を付加し、体内での抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※ 3 リバビリן：インターフェロン、ペグインターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。C型肝炎治療に用いられる。
- ※ 4 核酸アナログ製剤：DNA（デオキシリボ核酸）の材料となる物質に似た構造を持つため「核酸アナログ」と呼ばれる。B型肝炎ウイルスのDNA合成を阻害する作用があり、ウイルス増殖を抑制する抗ウイルス薬。経口薬。
- ※ 5 セログループ1：C型肝炎ウイルスは遺伝子型の違いにより1a、1b、2a、2b等に分類される。セログループ1は遺伝子そのものを測定せずに、その領域に対する抗体により大まかに分別するセロタイピングの型の一つで、セログループ1（1a、1b）と2（2a、2b）に大別される。
- ※ 6 肝線維化：強いそして持続する肝臓の炎症に伴い肝細胞脱落部が生じ、再生がうまくいかずに、線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※ 7 HBs 抗原：B型肝炎ウイルス（HBV）粒子の外殻を構成するタンパク質の一つ。陽性の場合、現在HBVに感染していることを示す。
- ※ 8 HBe 抗原：B型肝炎ウイルス（HBV）粒子の内側に存在し、過剰増殖の際に血液中に出現する。陽性の場合、肝細胞におけるウイルスの増殖が盛んで、血液中のウイルス量も多いことを示す。
- ※ 9 Ishak score：Ishak氏の提唱する肝線維化のスコアリングシステム。
- ※10 ランダム化比較試験：RCT（Randomized Controlled Trial）。ランダムに被験者群を処置群（新薬を投与した群：治験群）と、比較対照群（既存の治療薬群、およびプラセボ群）に分け、効果を判定する試験。
- ※11 プラセボ：偽薬。本物の薬のように見える外見をしているが、薬として効く成分は入っていない、偽物の薬の事。
- ※12 症例対照研究：既に疾病にかかった人を「症例（case）」として選出し、この「症例」と性別や年齢等の要因が似た人を「対照（control）」として選び、「症例」と「対照」の双方に対して、疾病の原因と考えられる要因を過去に遡って調査し、両者を比較解析する研究手法で、後ろ向き研究。
- ※13 HBV DNA 量：B型肝炎ウイルス（HBV）のDNA量。高値は、血中の多量の存在もしくはウイルスが増殖中であることを示す。
- ※14 SVR（sustained virological response）；持続性ウイルス学的著効、例えばC型肝炎におけるインターフェロン治療後のSVRは、持続的なウイルス陰性化、すなわち治癒を意味する。
- ※15 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスが複製するためにはウイルス蛋白が酵素（プロテアーゼ）によって切断される必要があり、このプロテアーゼ活性を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※16 AASLD（American Association for the Study of Liver Diseases）；米国肝臓病学会。
- ※17 メインテナンス療法：インターフェロンを長期にわたって少量投与し続ける維持療法。