

### B型慢性活動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 (案)

##### 1. 有効性について

- HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の慢性活動性肝疾患に対するペグインターフェロンアルファ-2a 投与は核酸アナログ製剤単独投与より有効であるとの報告が多い。
- ペグインターフェロンアルファ-2a は 90  $\mu$ g より 180  $\mu$ g 投与する方が有効であると報告されている。また、投与期間は、24 週より 48 週の方が有効であると報告されている。
- HBe 抗原が陽性であるか、陰性であるかにかかわらず、ペグインターフェロンアルファ-2a 単独投与と核酸アナログ製剤併用投与の間で有効性に差はみられないとの報告が多い。

科学的根拠 (代表的論文)

- ① Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B.  
Patrick Marcellin et al. N Engl J Med 2004;351:1206-1217
  - i HBe 抗原陰性、HBV-DNA > 100,000copies/mL、肝生検で証明されている B 型慢性肝疾患の 537 例を対象にしたランダム化比較試験。Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群: 177 例、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群: 179 例、LAM 単剤投与群: 181 例、各群 48 週の治療期間、治療終了後 24 週の時点での評価。
  - ii プライマリエンドポイントの ALT 正常化は、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群:59%、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群:60%、LAM 単剤投与群:44%であり、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群と Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群で LAM 単剤投与群より高率であった (それぞれ、P=0.004、P=0.003)。また同じくプライマリエンドポイントの HBV-DNA < 20,000copies/mL は、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群:43%、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群: 44%、LAM 単剤投与群:29%であり、Peg-IFN 投与群で有意に高率であった (それぞれ P=0.007、P=0.003)。
  
- ② Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic Hepatitis B.  
George K.K.Lau et al. N Eng J Med 2005;352:2682-2695

- i HBe 抗原陽性、HBV-DNA > 500, 000copies/mL、肝生検で証明されている B 型慢性肝疾患の 814 例を対象にしたランダム化比較試験。Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群：271 例、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：271 例、LAM 単剤投与群：272 例、各群 48 週の治療期間、治療終了後 24 週の時点での評価。
- ii プライマリエンドポイントの HBeAg セロコンバージョンは、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群:32%、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：27%、LAM 単剤投与群：19%であり、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群と Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群で LAM 単剤投与群より高率であった（それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.023$ ）。もう一つのプライマリエンドポイントの HBV-DNA < 100, 000copies/mL は、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群:32%、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：34%、LAM 単剤投与群:22%であり、Peg-IFN 投与群で有意に高率であった（それぞれ  $P = 0.012$ 、 $P = 0.003$ ）。

③ Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior HBeAg seroconversion rates in HBV genotypes B or C.

Y-F Liaw et al. Hepatology 2011;in press

- i HBe 抗原陽性、HBV-DNA > 100, 000copies/mL、肝生検で証明されている B 型慢性肝疾患の 548 例を対象にしたランダム化比較試験。Peg-IFN alfa-2a 90  $\mu$ g 24 週投与群:140 例、Peg-IFN alfa-2a 180  $\mu$ g 24 週投与群:136 例、Peg-IFN alfa-2a 90  $\mu$ g 48 週投与群:136 例、Peg-IFN alfa-2a 180  $\mu$ g 48 週投与群:136 例、評価はそれぞれの治療期間終了後 24 週時点。
- ii 治療終了 24 週での HBeAg セロコンバージョンは上記各群でそれぞれ、14. 1%、22. 9%、25. 8%、36. 2%であった。投与量による比較では、90  $\mu$ g 投与群（24 週+48 週）は 180  $\mu$ g 投与群（24 週+48 週）に対して劣勢であった（オッズ比：1. 79）。投与期間による比較では、24 週投与群（90  $\mu$ g+180  $\mu$ g）は 48 週投与群（90  $\mu$ g+180  $\mu$ g）に対して劣勢であった（オッズ比：2. 17）。

④ Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a.

Patrick Marcellin et al. Gastroenterology 2009;136:2169-2179

- i ①の study の長期経過観察。①の参加症例のうち、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群：116 例、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：114 例、LAM 単剤投与群：85 例が登録。治療終了後 6 ヶ月（前 study の評価時点）、1 年、2 年、3 年の各時点で評価。
- ii 治療終了後 3 年の時点で、ALT 正常化持続は Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群で 31%と、LAM 単剤投与群（18%）と比較して高率に認めた（ $P = 0.032$ ）。また、HBV-DNA < 10, 000copies/mL と持続的に低下していた症例も、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群で 28%と、LAM 単剤投与群の 15%と比較して高率に認めた（ $P = 0.039$ ）。

## 2. 安全性について

- ペグインターフェロンアルファ-2a 単独投与、及びペグインターフェロンアルファ-2a+ラミブジン併用投与における副作用については、重篤なものは7%以下であり、インターフェロンアルファと同程度かそれ以下と考えられる。

科学的根拠（代表的論文）

- ① Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B.  
Patrick Marcellin et al. N Engl J Med 2004;351:1206-1217
  - i LAM 投与歴 6%、IFN-alfa 投与歴 8%を含む 537 例。
  - ii 安全性の問題から治療を中止したのは、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群：13 例（7%）、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：7 例（4%）、LAM 単剤投与群：なし。重篤な有害事象は、それぞれ、9 例（5%）、12 例（7%）、5 例（3%）。
- ② Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic Hepatitis B.  
George K. K. Lau et al. N Eng J Med 2005;352:2682-2695
  - i LAM 投与歴 12%、IFN-alfa 投与歴 12%を含む 814 例。
  - ii 安全性の問題から治療を中止したのは、Peg-IFN alfa-2a+プラセボ群：8 例（3%）、Peg-IFN alfa-2a+LAM 併用投与群：12 例（4%）、LAM 単剤投与群：2 例（1%）。重篤な有害事象は、それぞれ、12 例（4%）、16 例（6%）、5 例（2%）。
- ③ Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior HBeAg seroconversion rates in HBV genotypes B or C.  
Y-F Liaw et al. Hepatology 2011;in press
  - i study 開始 6 ヶ月以上前の治療歴は問わない HBe 抗原陽性 548 例。
  - ii 重篤な有害事象は、Peg-IFN alfa-2a 90  $\mu$ g 24 週投与群：1 例（0.7%）、Peg-IFN alfa-2a 180  $\mu$ g 24 週投与群：2 例（1.4%）、Peg-IFN alfa-2a 90  $\mu$ g 48 週投与群：3 例（2.3%）、Peg-IFN alfa-2a 180  $\mu$ g 48 週投与群：4 例（3.1%）。
- ④ Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a  
Patrick Marcellin et al. Gastroenterology 2009;136:2169-2179
  - i ①の study の長期経過観察。

- ii 長期経過観察に登録した 315 例のうち 67%の 210 例が途中で参加を取りやめた。このうち 69%、145 例の離脱理由は治療効果が得られていないためであった。また期間中 2 名が肝細胞癌により死亡し、2 名とも study 開始時に進行した肝線維化を認めており、治療 6 ヶ月後の時点ではウイルス学的また生化学的な治療反応性を示していた。Study 開始時に進行した肝線維化又は肝硬変を認めた 71 例のうち肝細胞癌を発症したのはこの 2 例のみであった。

\*Peg-IFN : ペグインターフェロン、LAM : ラミブジン

### 3. 対応方針（案）

- B型慢性活動性肝炎に対するペグインターフェロンアルファ-2a 治療を医療費助成の対象とする。
- 対象患者は、HBV-DNA 陽性の慢性活動性肝炎で、肝がんの合併のない者とする。
- 助成期間は1年以内（48週投与）とし、助成回数は1回までとする。ただし、過去にインターフェロン治療の医療費助成を受けたことのある者も助成の対象とする。