

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

アデホビルにより薬物性腎障害・肝障害をきたした1例

研究分担者 太田 肇 国立病院機構 金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 ラミブジンに耐性を示したためアデホビルを併用したものの、アデホビルによる薬物性腎障害・肝障害をきたした1例を経験した。エンテカビルに切り替え、腎機能障害時の推奨容量に準じて投与したところ、腎機能・肝機能は改善した。日本で使用できる核酸アナログの種類は限られており、副作用発現時の減量や多剤への切り替えを考慮すると、テノホビルはB型肝炎治療に必要なものと考えられた。

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療では、(1) naïve 例に対してはエンテカビル、(2) ラミブジン耐性例に対してはアデホビルの併用、が推奨されている。しかし、副作用が発現した場合の対処法に関して確立されたものはない。日本で認可されている核酸アナログは限られており、対処法のオプションも制限される。様々な対処の経験の蓄積が、将来 指針の確立に役立つものとする。本研究では、テノホビルと近縁のアデホビルの副作用を検討した。

B. 研究方法

核酸アナログ副作用例に対する対応を考える上で、示唆に富む症例の臨床経過を解析した。

C. 症例

初診時、57歳の男性。45歳時にB型慢

性肝炎と診断され、産業医で follow up されていた。眼科疾患で治療中に急性増悪をおこし、本研究班の病院に初診となる。すぐにエコーガイド肝生検を行ったところ、新犬山分類 F2A2 であった (図 1)。ラミブジン 100mg/日を導入したところ、HBV-DNA の低下・ALT 値の改善を認めた。HBV-DNA は測定感度下限を下回り、経過は良好であったが、15ヶ月目を境にHBV-DNA は上昇し、耐性化と判断した。実際、YMDD locus は YIDD と変異しており、19ヶ月目からは、アデホビル 10mg/日を併用した。一時期、アルコール摂取によって、AST/ALT の軽度上昇を認めたが、禁酒により改善した。アデホビル併用 26ヶ月目頃より徐々にクレアチニン値が上昇し、33ヶ月目にはクレアチニン 1.41mg/dL まで上昇した。37ヶ月目にエコーガイド左腎生検を施行したところ、尿細管間質障害を認め、虚血または薬物による尿細管間質障害と診断した (図 2)。

図 1. ラミブジン導入前の肝組織像 (A) HE 染色、(B) Azan-Mallory 染色
新犬山分類 A2F2 と診断した

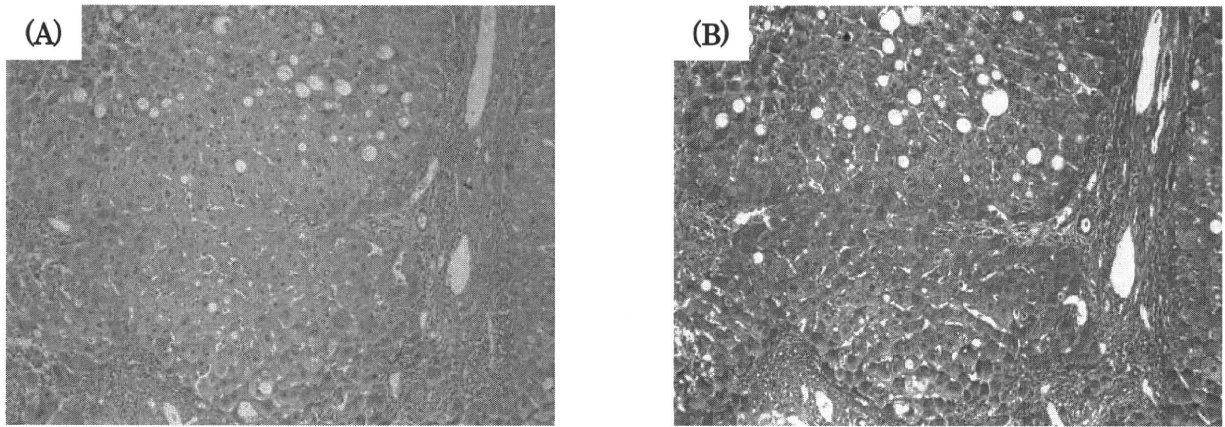
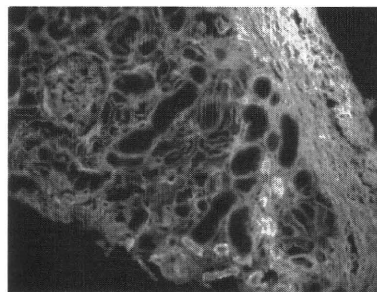


図 2. 腎生検病理組織

クレアチニンが上昇
したアデホビル 37
ヶ月目の腎生検組織
の蛍光染色

IgG(-)

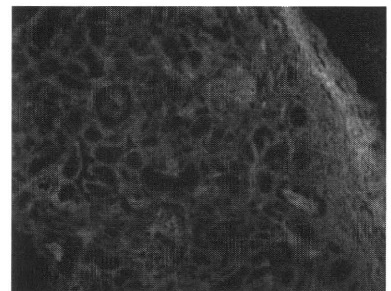
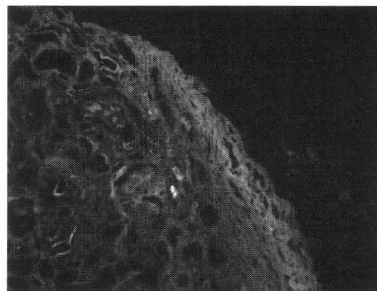
IgA(-)



IgM(-)

C3(-)

C4(-)



C1q(-)

Fibrinogen(-)

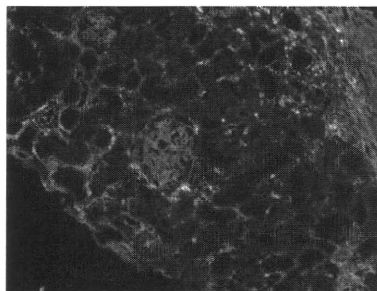
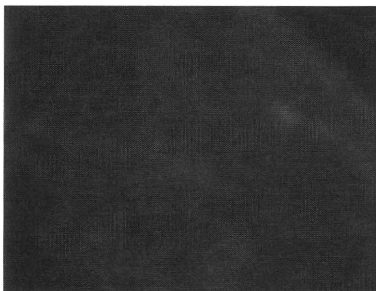


図 3. 2 回目の肝生検の肝組織像 (A) HE 染色、(B) Azan-Mallory 染色

HBV-DNA が低下しながら AST/ALT 上昇を認めた時の肝組織で新犬山分類 A0F1 と診断

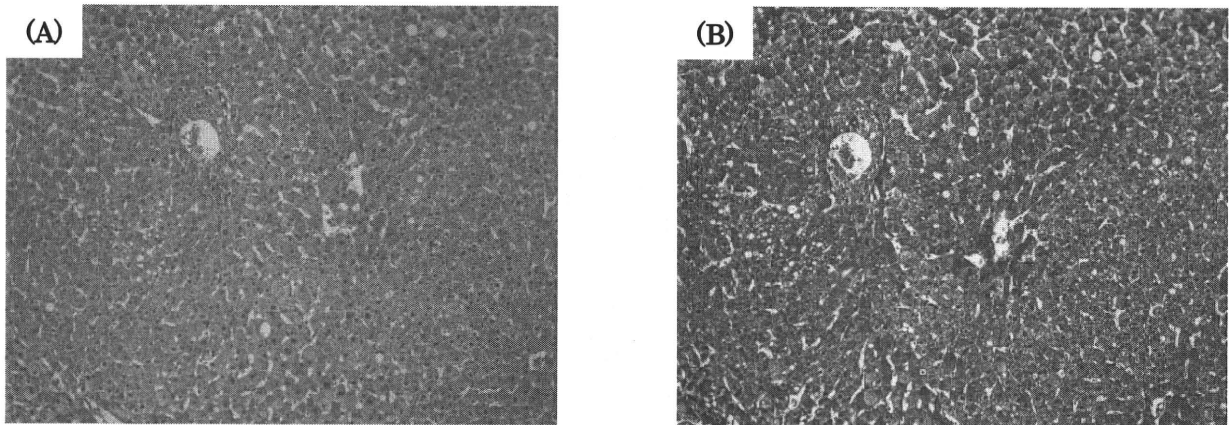
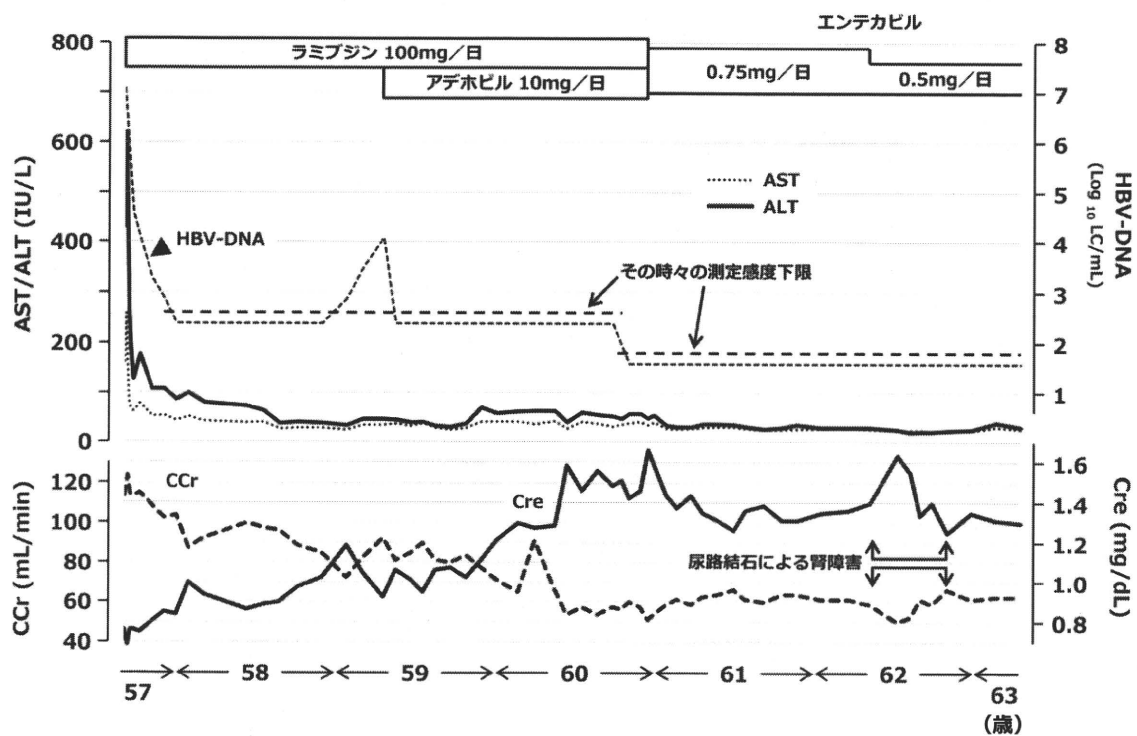


図 4. 臨床経過



また同時期 AST/ALT 上昇を認めたため、肝生検を施行したが、新犬山分類 A0F1 であった。特徴的な所見はないものの、こちらも薬物性肝障害と判断した。

アデホビルによる腎・肝障害と考え、ラミブジン・アデホビル併用療法をエンテカビル単独治療に変更した。ラミブジン・アデホビル併用療法を両剤半量に減量するという選択肢も考えたが、クレアチニンの

上昇が急峻であったこと、肝障害も伴っていたことから、エンテカビル単独治療を行った。エンテカビルは naïve 例に対しては 0.5mg/日、ラミブジン耐性例に対しては 1mg/日が推奨量であり、本例はラミブジン耐性例として対処した。ただ、腎機能障害を考慮し、1mg/日を減量することとし、HBV-DNA の推移をモニタリングしながら、0.75mg/日 → 0.5mg/日と減量して

いった。その結果、クレアチニン値は低下し、AST/ALT 値は正常化した。

D. 考察

ラミブジン耐性の B 型慢性肝炎に対しては、テノホビルの追加・併用がベストと考える。日本では、テノホビルが使えないため、アデホビルの追加・併用が推奨されている。今回、アデホビルが原因と考えられる薬物性腎障害を認めたが、アデホビルの半量への減量で対応することも可能であった。また、テノホビルが使えれば、アデホビルに比べ、抗 HBV 活性が強く、腎障害がより軽微であることから、テノホビルの半量投与がさらに望ましい。

今回、先述の理由から、エンテカビル単独治療に切り替えたが、肝炎の再燃を認めるようなら、ラミブジン・アデホビル併用療法の半量投与もしくはラミブジン・テノ

ホビル併用療法の半量投与にもどすつもりであった。本ケースはエンテカビル単独治療で良好な経過をとったが、このような副作用例に対する対応のむずかしさを示す 1 例であった。

E. 結論

アデホビルの副作用による腎・肝障害と考えられる 1 例を経験した。副作用に対応する選択肢を広げるためにも、テノホビルが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

HBV/HIV 重複感染者に対する HAART 治療成績
—テノホビルを含むメニューでの中間解析結果—

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構 九州医療センター 消化器科医長

研究要旨 HBV 感染合併 HIV キャリアに対し HAART を行う際は、テノホビルを含むメニューが選択される場合が多い。日本でテノホビルは HIV 感染症治療にしか保険認可がないため、テノホビルを含む HAART の経験は、今後 B 型肝炎に対するテノホビル治療の参考になるものとする。多施設における中間解析では、この 5 年間に HAART を受けた 61 症例中、テノホビルを含んだメニューが選択されたのは 57 例（93.4%）であった。adherence が不良の症例を除くと、HAART 治療開始 6 ヶ月目には全例が HBV-DNA は $5 \log_{10}$ copies/mL 未満、9 ヶ月目には $4 \log_{10}$ copies/mL 未満となり、十分な抗 HBV 効果が認められた。一方、数例にクレアチニン上昇が見られたが、半量への減量によって悪化を回避可能で、その後の抗ウイルス効果も維持することが可能であった。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対して使用可能な核酸アナログは日本においては 2011 年 3 月現在、ラミブジン・アデホビル・エンテカビルの 3 剤に限られている。現在は naïve 例に対し、耐性化率の少ないエンテカビルが推奨されているが、耐性例に対して AASLD HBV Guidelines ではテノホビルもしくはエムトリシタビン・テノホビルの合剤への切り替えが推奨されている。またエンテカビル承認前に使われていたラミブジンに対し耐性化したケースでは、(1) アデホビルもしくはテノホビルの追加併用、(2) ラミブジンを中止したのち、エム

トリシタビン・テノホビルの合剤への切り替えが推奨されている（AASLD HBV Guidelines）。いずれにしても、テノホビルが key drug となるが、B 型肝炎に対しては日本では保険認可を受けていないのが現状である。ただ、我が国では HIV 感染症治療薬として保険適応がある。今回、HIV 治療の成績を解析し、テノホビルの有効性・安全性について検証した。

B. 研究方法

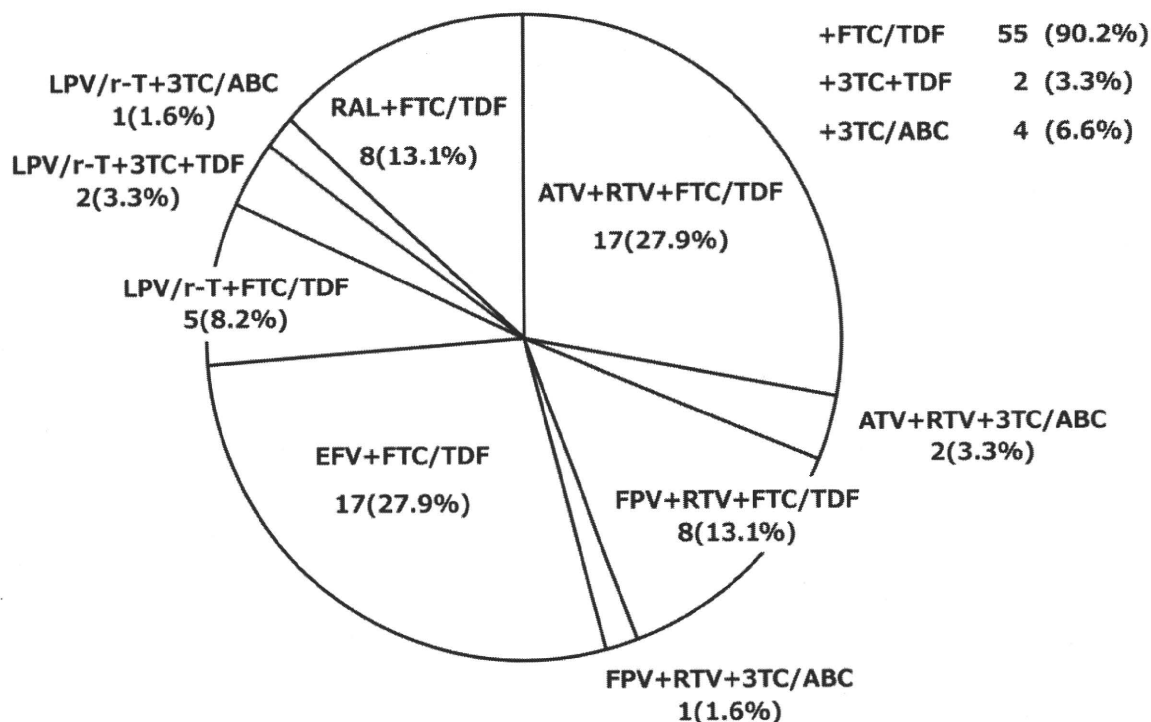
共同研究を行っている多施設で 2005 年 6 月から 2010 年 3 月まで、HBV 重複感染 HIV キャリアに対し導入された HAART

(Highly Active Antiretroviral Therapy) の抗 HBV 効果の成績・安全性について検討した。

C. 研究結果

2005年6月から2010年3月まで、HBV 重複感染 HIV キャリアに対し導入された初回 HAART のメニューを示す (図 1)。

図 1. 最近 5 年間の初回 HAART メニューの内訳



その結果、61 例中 55 例でエムトリシタビン・テノホビルの合剤 (商品名ツルバダ®、Truvada®、TVD、図 1 中 FTC/TDF ; emtricitabine = (-)-β-2',3'-Dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine = FTC ; Tenofovir disoproxil fumarate = TDF) が用いられていた。また 2 例はラミブジンとテノホビル (図 1 中の 3TC+TDF ; lamivudine = 3'-thia-2',3'-dideoxycytidine = 3TC) が用いられていた。つまり、61 例中 57 例 (93.4%) がテノホビルを含んだ HAART メニューを受けていた。また、残りの 4 例はラミブジンとアバカビルの合剤 (商品名エプジコム®、Epzicom®、EZC、図 1 中、3TC/ABC ; Abacavir = ABC) を使用して

いた。

すなわち、バックボーンとして使う薬剤では、図 2 の(A) L-nucleoside group から 1 剤と、(B) Acyclic phosphate group もしくは(C) Cyclopentane group から 1 剤、計 2 剤の抗 HBV 活性を持つ核酸アナログ製剤が使われていた。

この 61 例の HAART 開始後の HBV-DNA の推移を検討したところ、全例が HBV-DNA は 5 log₁₀ copies/mL 未満、9 ヶ月目には 4 log₁₀ copies/mL 未満となり、十分な抗 HBV 効果が認められた (図 3)。なお、今回の検討からは adherence が不良の症例は検討から除外した。

図 2. 抗 HBV 活性を持つ核酸アナログ一覧

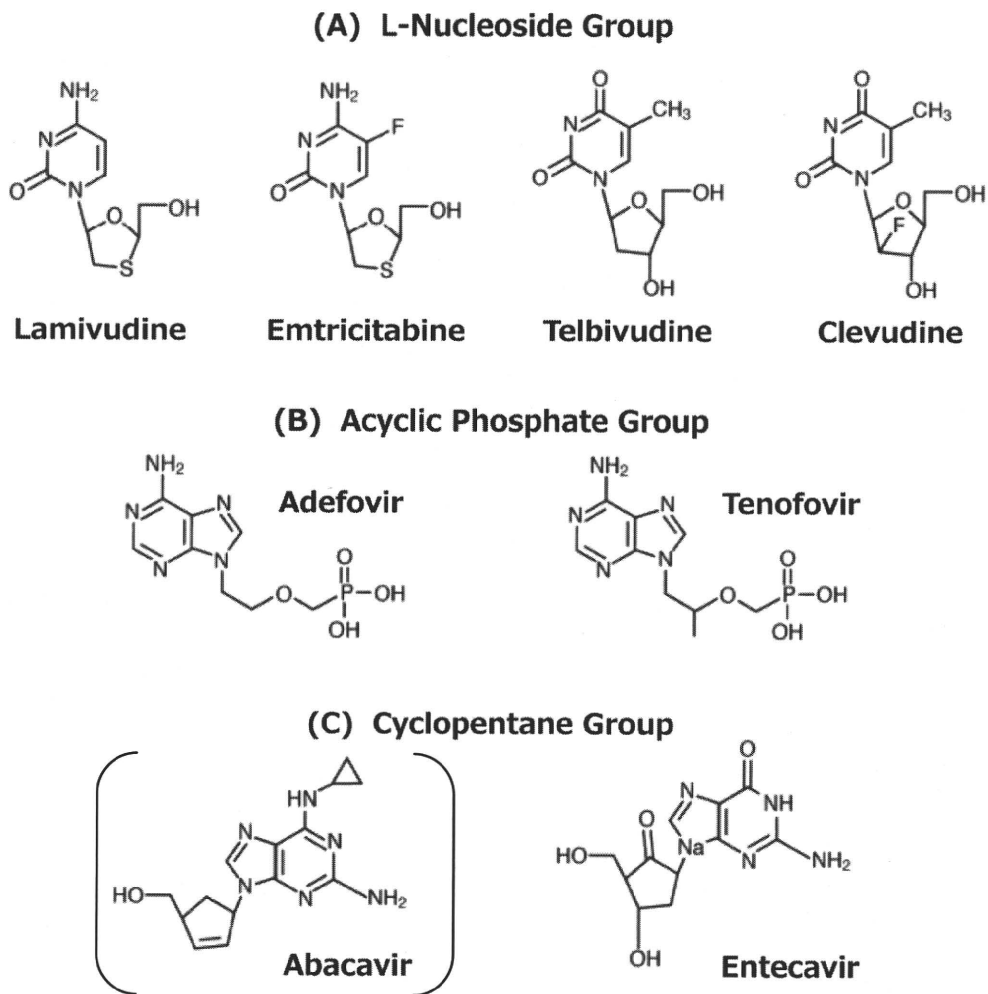


図 3. HAART 治療による HBV-DNA の推移

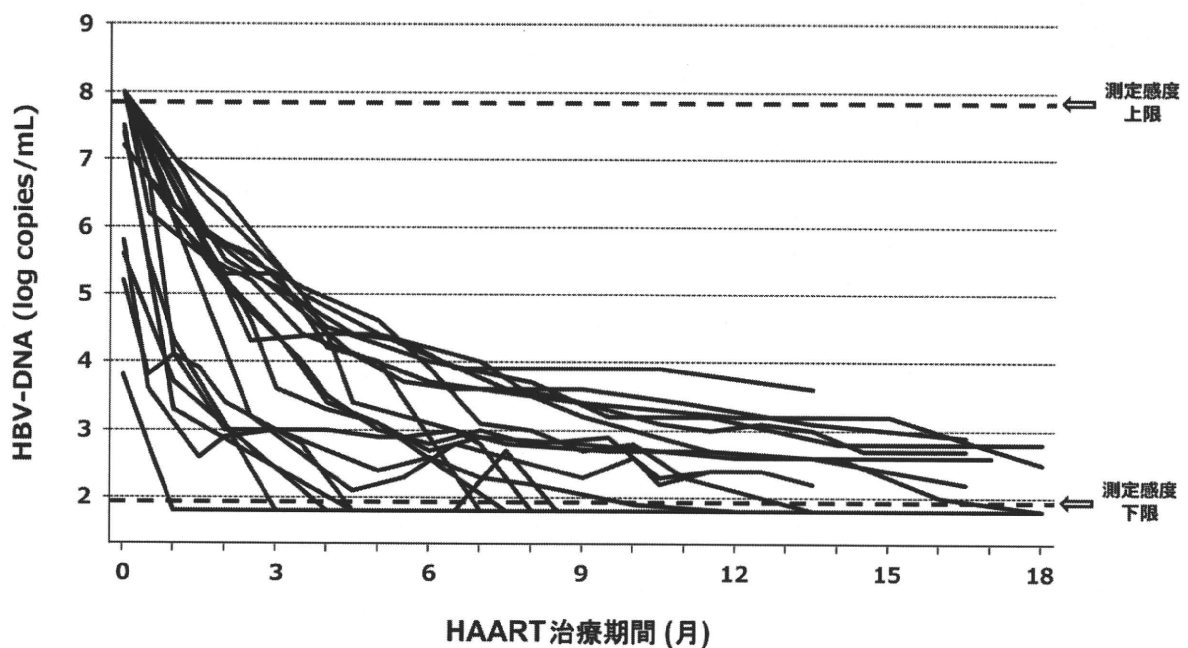


図4. HAART 中、18ヶ月までのクレアチニンの推移

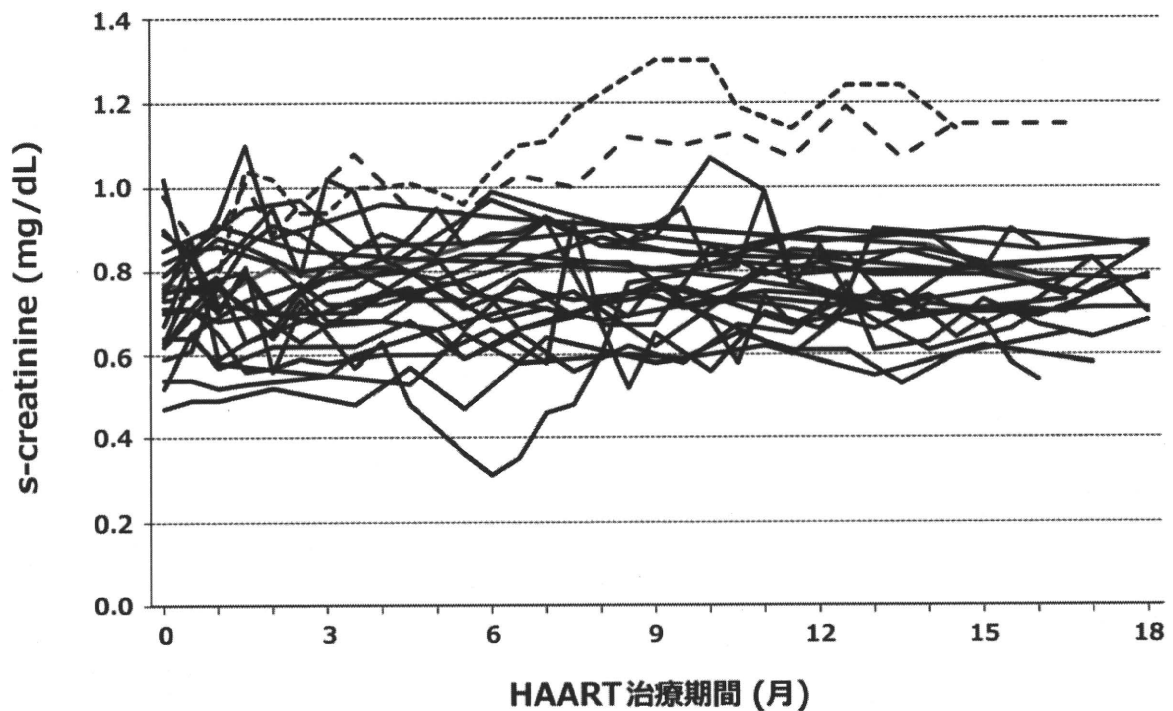
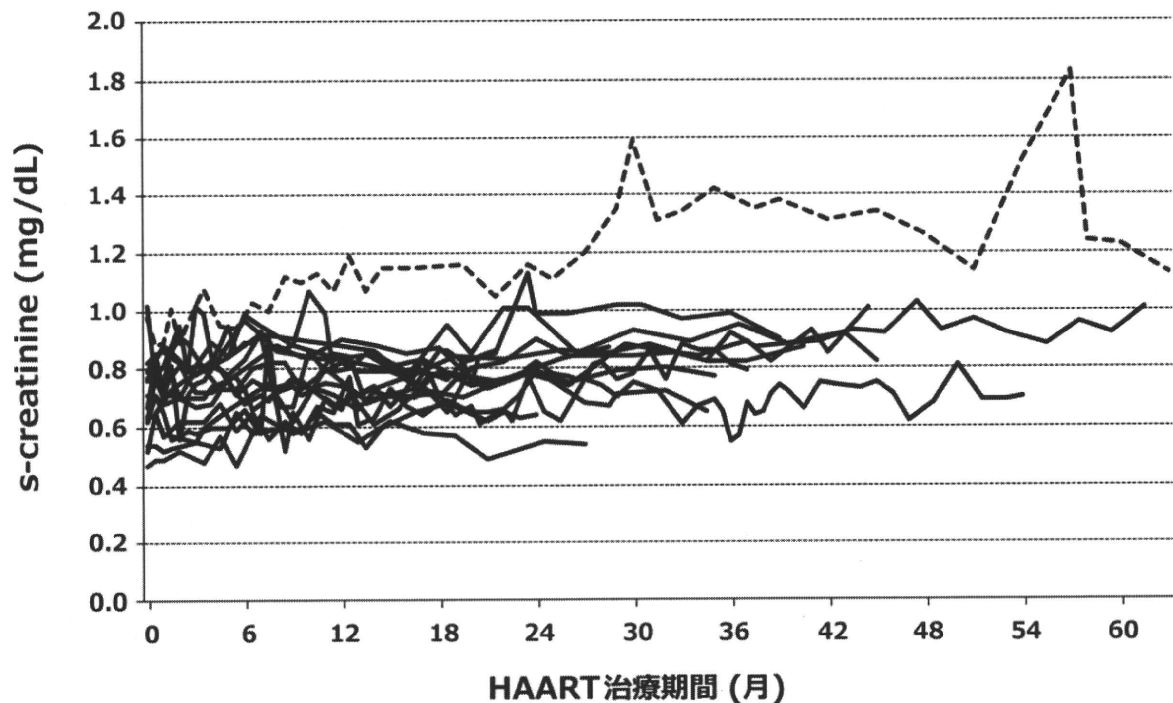


図5. 18ヶ月以上の長期 HAART を行った症例のクレアチニンの推移



テノホビルには腎機能障害が報告されているが、2例にクレアチニンの上昇を認めた(図4)。ツルバダ[®]を半量に減量したところ、腎機能は改善し、継続投与が可能

であった。長期投与中に増悪する例も認められたが(図5)、このケースでもツルバダ[®]の減量によって軽快した。

D. 考察

最近の HAART はバックボーンとして、ツルバダ[®]を採用することが多い。ツルバダ[®]はエムトリシタビンとテノホビルの合剤であるため、テノホビルの効果だけを観察しているわけではない。しかし、腎障害に関しては、エムトリシタビンよりテノホビルの可能性が高いものとする。腎障害発生時に半量への減量でおおむね対処できることはアメリカからの報告で見られるが、日本においても同様のことが観察されたものとする。また抗 HBV 活性を有する合剤では、半量に減量しても十分な抗 HBV 活性を得られることが示され、今後の B 型肝炎に対する核酸アナログ治療を考える上で、併用療法の重要性を示唆するものであった。

E. 結論

HBV 合併 HIV キャリアの HAART は、B 型肝炎に対するテノホビル治療のモデルとして有用で、腎障害も想定される範囲内にとどまり、減量によって対処できるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kotoh K, Kato M, Kohjima M, Nakamuta M, Enjoji M.

A new treatment strategy for acute liver failure.

World J Hepatol. 2010;2:395-400.

- 2) Fujino T, Nakamuta M, Yada R, Aoyagi Y, Yasutake K, Kohjima M, Fukuizumi K, Yoshimoto T, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Taketomi A, Maehara Y, Nakashima M, Enjoji M.

Expression profile of lipid metabolism-associated genes in

hepatitis C virus-infected human liver.

Hepatol Res. 2010;40:923-929.

- 3) Higuchi N, Kato M, Miyazaki M, Tanaka M, Kohjima M, Ito T, Nakamuta M, Enjoji M, Kotoh K, Takayanagi R.

Potential role of branched-chain amino acids in glucose metabolism through the accelerated induction of the glucose-sensing apparatus in the liver.

J Cell Biochem. 2011;112:30-8.

- 4) Enjoji M, Machida K, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Matsunaga K, Nakashima M, Nakamuta M.

NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Lipids Health Dis. 2010;9:29.

- 5) Enjoji M, Nakamuta M.

Is the control of dietary cholesterol intake sufficiently effective to ameliorate nonalcoholic fatty liver disease?

World J Gastroenterol. 2010 ;16:800-803.

- 6) Nakamuta M, Fujino T, Yada R, Yasutake K, Yoshimoto T, Harada N, Yada M, Higuchi N, Kato M, Kohjima M, Taketomi A, Maehara Y, Nishinakagawa T, Machida K, Matsunaga K, Nakashima M, Kotoh K, Enjoji M.

Therapeutic effect of bezafibrate against biliary damage: a study of phospholipid secretion via the PPARalpha-MDR3 pathway.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48:

2. 学会発表

- 1) 中牟田誠、福嶋伸良、武富紹信.
肝細胞癌部と非癌部におけるインスリンシグナル関連・脂質代謝関連遺伝子の発現
第46回日本肝臓学会総会 ワークショップ3, 平成22年5月, 山形
- 2) 中牟田誠、矢田雅佳、遠城寺宗近.
C型肝炎ウイルスの増殖・感染メカニズムにおける脂質代謝・インスリンシグナルの重要性
第46回日本肝臓学会総会 ワークショップ5, 平成22年5月, 山形
- 3) 中牟田誠、国府島康之、田中靖人.
HBV ゲノタイプ別導入による脂質関連遺伝子発現の誘導とその相違
第46回日本肝臓学会総会 ワークショップ8, 平成22年5月, 山形
- 4) Nakamuta M, Yoshimoto T, Harada S, Ohashi T, Fukushima N, Fukuizumi K, Fujino T, Nishi H, Mizutani T, Harada N, Nomura H, Enjoji M.
Lipid Modulators (Statin and Eicosapentaenoic Acid) Accelerate the Decline of HCV Virus Load during Treatment with Peg-Interferon and Ribavirin.
The International Liver Congress TM 2010, 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, Austria 2010/04/15
- 5) Nakamuta M, Yada R, Taketomi A, Yada M, Yoshimoto T, Fukushima N, Fukuizumi K, Maehara Y, Nomura H, Enjoji M.
Alteration in Lipid and glucose (Insulin Signaling Pathway) Metabolism-related Gene Expression in Hepatocellular Carcinoma Has Implications for Treatment Using Lipid Modulators.
The International Liver Congress TM 2010, 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, Austria 2010/04/15
- 6) Nakamuta M, Nozaki Y, Yoshimoto T, Fukushima N, Fukuizumi K, Fujino T, Mizutani T, Harada N, Nakajima A, Enjoji M.
Roles of the Multidrug Resistance Gene 3 and Phospholipids in the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis.
The International Liver Congress TM 2010, 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, Austria 2010/04/15
- 7) 中牟田 誠、野崎 雄一、遠城寺 宗近.
ホスファチジルコリン代謝 (OTC1~合成~MDR3) からみた PBC の病態形成
第14回日本肝臓学会大会 (JDDW2010) シンポジウム5, 平成22年10月, 横浜
- 8) Nakamuta M.
Lipid Metabolism in NAFLD/NASH. The 9th JSH Single Topic Conference "NASH 2010" (日本肝臓学会) Session 3, Metabolic Abnormalities in NAFLD/NASH. Tokyo, Japan. 2010/11/18
- 9) Yada M, Yada R, Kohjima M, Gotoh K, Sasamoto N, Masumoto A, Nakamuta M.

Ezetimibe and Interferon
Synergistically Suppress
Subgenomic Replication of Hepatitis
C Virus via the Acceleration of
IFN-Mediated ISG15 Conjugation
System.

The 7th Asian Pacific Association for
the Study of the Liver (APASL)
Single Topic Conference “Hepatitis C
Virus” Tokyo, Japan. 2010/12/17

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

ラミブジン耐性を有する HBV と HIV の重複感染例に対する
テノホビル投与の有用性に関する研究

研究分担者 正木尚彦 独立行政法人 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫センター

研究協力者 田沼順子 独立行政法人 国立国際医療研究センター病院 エイズ治療研究開発センター

研究要旨 HIV と HBV の両者に対して抗ウイルス活性を有するテノホビル (TDF) の有用性を検証するために、2004 年以前の HAART 療法によって HBV のラミブジン (3TC) 耐性をきたした 6 症例に対する TDF の効果を後ろ向きに検討した。3TC による先行治療期間は平均 7.2 年で HBV rtM204V/I の出現により、HBV-DNA 量は 4.5 ~ >7.6 LGE/mL に上昇していたが、平均 1 年間の TDF 投与により全例検出感度以下 (<2.6 log copies/mL) に低下した。但し、平均 1.7 年の観察期間内において HBe 抗原もしくは HBs 抗原の消失例は認められなかった。以上より、3TC 耐性株に対する TDF の有用性が HIV 重複感染者においても確認された。

A. 研究目的

近年、HIV および HBV の両者に効果を有する、複数の核酸アナログ系逆転写酵素阻害剤が登場してきた。両者の薬剤耐性変異の発生を極力抑える必要があるため、現行の HIV 治療ガイドラインでは、HBV 陽性の HIV 感染者に対し TDF と 3TC (lamivudine) または FTC の 2 剤を含む抗 HIV 療法が推奨されている。しかし、TDF が登場する 2004 年以前は 3TC のみを含む抗 HIV 療法レジメンが広く行われていたため、すでに HBV 逆転写酵素に薬剤耐性変異を来している症例が少なくない。本研究では、そのような HBV rtM204V/I 変異を有する症例に対する TDF を含むレジメンの抗 HBV 効果につい

での検討を行った。

B. 研究方法

1996 年より 2010 年までの 14 年間に、エイズ治療研究開発センターを受診した HIV/HBV 重複感染者のうち初回抗 HIV 療法で TDF を含まず 3TC のみを含む治療が行われ、rtM204V または rtM204I 変異を獲得したことが証明された慢性 HBV 感染について、TDF を含むレジメン変更後の経過を、診療録等を用いて後方視的に調査を行った。

C. 研究結果

上記条件に該当した症例は 7 例で、うち 1 例は十分な臨床データが得られなかった

ため除外した。検討し得た 6 例の平均年齢は 40.7 歳 (±7.7、標準偏差)、すべて男性で、HIV の感染リスクは、同性間性的接触 5 例、異性間が 1 例であった。HBe 抗原陽性者は 5 例で、HCV 抗体陽性は全員陰性であった。Genotype の内訳は Ae が 2 例、Be が 2 例、C が 2 例であった。

3TC のみを含む先行治療期間は、平均 7.2 年で、治療変更時の HBV-DNA 量は HBe 抗原陰性者 (4.5 LGE/mL) を除いて、すべて 7.6 LGE/mL 以上であった。治療変更時において全員が rtM204V または rtM204I が陽性であることを確認した。

TDF を含む治療に変更後、平均 1.7 年の観察期間を経ている (2010 年 6 月現在)。血清学的には、1 例で治療変更後に HBe 抗体が陽性となったが、HBs 抗体を獲得した者はいない。また、HBe 抗原もしくは HBs 抗原の消失が確認された者はいない。一方、全例アンプリコア法で HBV-DNA 2.6 log copies/mL 未満 (測定感度以下) となることが確認されたが、それに要する期間は、測定間隔にばらつきがあって正確な評価は困難であるものの、概ね 1 年間位である症例が多かった。

D. 考察

3TC のみを含む先行 HAART により、すでに YMDD 領域に変異を有していても、TDF/FTC または 3TC を含むレジメンに変更することにより、HBV-DNA 量への十分な抑制が得られることが確認された。抗体獲得の有無などの血清学的効果に関する評価にはより長期の観察期間が必要であるため、今後も臨床情報の定期的な収集が必要であると考えられる。

E. 結論

ラミブジン耐性株に対するテノホビルの有用性が HIV 重複感染者においても確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田沼順子、正木尚彦.

HIV と HBV の混合感染症の治療例. 症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略 (工藤正俊、泉並木編集)、診断と治療社、東京、pp63-66、2010.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

TDF/FTC を含む HAART を施行した HBV/HIV 重複感染例の検討

研究分担者 島田昌明 国立病院機構 名古屋医療センター 消化器科医長
研究協力者 岩瀬弘明、都築智之、日比野祐介、龍華庸光、玉置 大、
斎藤雅之、神谷麻子、横井美咲、浦岡正尚、平嶋 昇

研究要旨 当院受診中の HIV/HBV 重複感染例のうち TDF/FTC を含む HAART を開始した 11 例の治療効果について検討した。HAART により HBV-DNA 量はすみやかに減少した。HAART 前 HBe 抗原陽性 9 例の内 2 例が陰性化した。HAART 導入後、HIV-RNA 量は全例、検出感度以下となり、CD4 値も平均 398.8/mm³ (190~567) となった。重篤な肝障害や腎障害は認めていない。HIV/HBV 重複感染例に対する TDF/FTC を含む HAART は有効な治療法と考えられた。

A. 研究目的

本邦の HIV 感染例において約 6%に HBV が重複感染し、HBV 単独感染と比べ慢性化が約 25%と高率で、急激に肝障害が増悪する場合があると報告されている。また、HIV/HBV 重複感染例では HBe 抗原のセロコンバージョン率が低く、HBV-DNA 量が高値であり、肝臓関連死亡率が高い。

現在、HIV/HBV 重複感染例の治療としてテノホビル/エムトリシタビン (TDF/FTC) または TDF/ラミブジン (3TC) を含む HAART が推奨されている。今回、HBV/HIV 重複感染例に対して TDF/FTC を含む HAART を施行した症例の治療効果について検討した。

B. 研究方法

2003年9月から2010年12月までに当院を受診した HIV/HBV 重複感染で HBs 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者のうち TDF/FTC を含む HAART を開始した 11 例について、HBV-DNA 量の推移、肝機能、HBV ウイルスマーカー、HIV-RNA 量、CD4 値、副作用などについて検討した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

11 例全例男性で、平均年齢 46.3 (31~67) 歳であった。前治療として 1 例、3TC が投与されていた。HAART 前の HBV-DNA 量は平均 7.8 log copies/mL (2.6~9.1) であったが、HAART により HBV-DNA 量はすみやかに減少し、

HAART 開始 1 年以上経過した 9 例では HBV-DNA 量が検出感度以下となったのが 7 例、2 例は 2.5 log copies/mL と 2.6 log copies/mL であった。ALT の平均値は HAART 前 39.5 (16~75) IU/L、HAART 導入後は 32.7 (17~61) IU/L で 11 例中 4 例に軽度の肝機能障害を認めた。現地点で HBs 抗原の陰性化例はないが、HBe 抗原に関しては HAART 前に 9 例陽性で、HAART 導入後にその内の 2 例が陰性化した。HIV-RNA 量の平均値は HAART 前 12.8 万 (1.8 万~58 万) copy/mL で、HAART により HIV-RNA 量は全例、検出感度以下となっている。HAART 前の CD4 値は平均 222.5/mm³ (8~391) であったが、HAART 導入後は 398.8/mm³ (190~567) である。HAART に伴う重篤な腎障害の出現は認めていない。

D. 考察

現在、わが国では B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療として、主としてラミブジン (LVD)、アデホビル (ADV)、エンテカビル (ETV) の 3 剤が使用されており、HIV 感染非合併例では ETV が第一選択となっている。しかし、ETV はわずかながら抗 HIV 作用を有し、HBV/HIV 重複感染例で ETV を投与すると抗 HIV 薬耐性を生じる可能性があり使用が困難である。また、LVD 単独投与では HBV に対する耐性が高率にみられ、HBV/HIV 重複感染例では 4 年で約 90% の耐性化が認められている。ADV は 10mg/日の用量では HIV に対する耐性の危険性は少ないが、単独使用は避けるべきである。

今回検討した TDF/FTC は抗 HIV 薬として保険適応が認められており、TDF と FTC の両者に強力な抗 HBV 作用も備えている。FTC は LVD に類似した核酸アナログで、LVD と比べ YMDD 変異株の出現率

が 2 年間で 18% とやや少ない。TDF は ADV に構造上類似しており、HBV/HIV 重複感染例における LVD 耐性例でも有効性が高く、セロコンバージョン率も高く、HBV 耐性の出現は極めて稀と報告されている。今回、TDF/FTC を含む HAART により全例、HIV-RNA 量は検出感度以下となり、HBV-DNA 量もすみやかに減少し、さらに 2 例で HBe 抗原の陰性化を認め、治療効果の有効性が示された。

HAART を施行した場合に免疫再構築症候群による肝障害と TDF による腎障害が引き起こされる可能性があり注意が必要であるが、今回の検討では重篤な肝障害や腎障害は認められなかった。

これらのことから TDF/FTC を含む HAART は HBV/HIV 重複感染例に有効な治療法と考えられた。

E. 結論

HBV/HIV 重複感染例に対する TDF/FTC を含む HAART は HBV/HIV 双方のコントロールを可能にする有用な治療法と考えられた。今後も症例を積み重ね、多数例かつ長期経過での検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 浦岡正尚、平嶋昇、神谷麻子、横井美咲、斎藤雅之、玉置大、龍華庸光、渡邊久倫、日比野佑介、都築智之、島田昌明、岩瀬弘明、後藤秀実。

Genotype A 型急性 B 型肝炎の慢性化に対しインターフェロンを投与して軽快した 1 例

第 52 回 日本消化器病学会大会 (2010 年 10 月 14 日、横浜)

2) 浦岡正尚、岩瀬弘明、島田昌明、都築智之、日比野祐介、渡邊久倫、龍華庸光、玉置大、斎藤雅之、神谷麻子、横井美咲、平嶋昇.

Genotype A 型急性 B 型肝炎の慢性化

に対しインターフェロン投与が有効であった1例

第 64 回 国立病院総合医学会 (2010年 11 月 26 日、福岡)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

「ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良のB型慢性肝疾患に
対するテノホビルの切替試験」の試験デザイン

研究分担者 黒川幸典 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 助教

研究要旨 「ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良のB型慢性肝疾患に対するテノホビルの切替試験」を立案した。該当症例数、研究費などから、one armの試験が妥当と考え、プロトコールを作成した。retrospectiveに収集した集団から抽出したコントロールのHBV-DNA陰性化率は10%であった（これを閾値陰性化率とする）。これに対して、テノホビル切替例の陰性化率を40%と期待する。このとき、 α エラー5% ($\alpha=0.05$)のもとで、検出力 $1-\beta$ が90% ($\beta=0.10$)以上になる必要最小症例数は20例である。若干の不適合例を見込んで目標症例数を25例と設定し、試験を実施していく。

A. 研究目的

臨床試験の立案に際しては、研究背景を理解し、仮説に基づく目標症例数の設定が重要である。また、客観的な視野から研究全体を見渡すことも必要である。今回、臨床試験デザインの専門家として、本研究立案に参画した。

B. 研究方法

通常統計の概念をあてはめ、研究背景・症例の収集能力を考慮して、プロトコールを作成した。

C. 研究結果

実際のプロトコールを図に示す。この中

で、最も詳細な検討をもとめられたのは、目標症例数であり、主任研究者が属する大阪医療センターのIRBでも数の設定根拠を示すよう要請があった。

今回、ラミブジン耐性例に対しアデホビルを併用し2年が経過してもHBV-DNAが $4.0 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 未満にならない症例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替えることの有効性を検証する試験であるが、retrospectiveに収集した集団から抽出したコントロールのHBV-DNA陰性化率は10%であった（これを閾値陰性化率とする）。これに対して、テノホビル切替例の陰性化率を40%と期待する。

ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良の B型慢性肝炎患者に対するテノホビルの切替試験

研究実施計画書

Ver. 1 平成 22 年 5 月 24 日
 Ver. 2 平成 22 年 7 月 25 日
 Ver. 3 平成 22 年 9 月 10 日

研究代表者

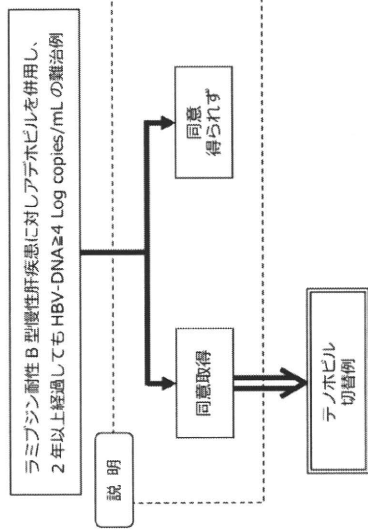
三田 英治
 国立病院機構 大阪医療センター 消化器科
 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14
 TEL: 06-6942-1331
 FAX: 06-6946-3569
 e-mail: eijim67@onh.go.jp

研究事務局

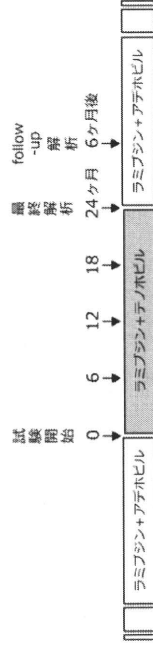
高橋 裕子
 国立病院機構 大阪医療センター 消化器科
 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14
 TEL: 06-6942-1331
 FAX: 06-6946-3569
 e-mail: yukotaka@onh.go.jp

1. 研究の概略

1-1. 対象症例



1-2. テノホビル切替症例の概とスケジュール



2. 研究の背景

核糖アナログが B 型肝炎治療に導入され、肝炎の沈静化・肝発癌の抑制については生命予後の改善に寄与している。2006 年 9 月、日本で保険認可となったエンテカビルは、抗 HBV (hepatitis B virus, B 型肝炎ウイルス) 活性を有する核糖アナログの中でも最も強力で、核糖アナログ未治療例に対する治療では耐性化の頻度も極めて低率である。しかし、エンテカビルが使えるようになるまでは、2000 年 11 月に保険認可されたラミブジンが日本で唯一 B 型肝炎患者に導入できる核糖アナログであった。しかし、ラミブジンは 3~4 年で約半数が耐性化し、breakthrough hepatitis をおこすことが多い。その対策として、ラミブジン耐性例に対し、2004 年 12 月にアデホビルの併用が認められた。しかし、2~3 年以上併用しても、HBV-DNA が $4 \text{ Log}_{10} \text{ copies/mL}$ 未満にならない反応不良例が 30%程度存在する。そして、これら反応不良例から、ラミブジン・アデホビル両剤に耐性化する症例が出現し、

日本での報告も散見されるようになった。
 日本では、ラミブジン・アデホビル・エンテカビル 3剤しか使用できないが、アメリカでは3剤のほかにテノホビル・テルビブジンが保険認可されている。特に、テノホビルはアメリカ肝臓病学会のカイドラインで、核酸アナログ未治療例に対し、エンテカビルとならんで第一選択薬として推奨されている³⁾。また、ラミブジン耐性例に対しアデホビルを投与し、反応が不良であった症例に対し、アデホビルからテノホビルへ切り替え、HBV-DNAの低下幅が有意に大きいことが報告されている⁴⁾。このように、海外のエビデンスはあるものの、新規のラミブジン投与例が増えない現状では大規模な治験を組むことが困難で、限られたマーケットでは製薬メーカーも参入の意思を示さない。
 しかし、ラミブジン耐性例における治療の選択肢が制限され、欧米で使用できる薬剤が日本で使用できないこの現状は、日本全体で解決すべき問題と考える。そこで、テノホビルの適応拡大に向けてエビデンスを積み重ねるため、本臨床研究を立案した。日本人を対象にした本研究のデータを公開し、そして海外での知見とともに、保険適応拡大へ働きかけたいと考える。

3. 研究の目的

ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例に対するアデホビルからテノホビルへの切替の有効性と安全性を検討する。

- (1) 一次評価項目：試験開始 24ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率 (2.1Log₁₀copies/mL未満)
- (2) 副次評価項目：試験開始 24ヶ月目の HBe 抗原陽性例の HBe-seroconversion 率、安全性 (有害事象の発現頻度)、試験開始 12ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率、試験開始 6ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率

4. 対象と方法

4-1. 対象
 ラミブジン耐性に対し、アデホビルを併用した B 型慢性肝炎患者で、以下の条件を満たすこととする。

- ▷ 併用開始 2年以上経過し、HBV-DNA が 4Log₁₀copies/mL未満にならない
- ▷ 肝細胞癌を伴わない、もしくは十分にコントロールされていること
- ▷ HBe 抗原の有無は問わない
- ▷ HCV 感染など、他の肝疾患の合併を否定できること
- ▷ 血中クレアチニン値が正常値であること
- ▷ 肝生後は必須としない

4-2. 方法

・ 文書同意を得て、試験開始時の血液・尿検査を行ったのち、通称条件を確認し、臨床

研究参加の意思を確認する。同意が得られた場合、「テノホビル切替例」として

- ▷ テノホビル (ピリアード[®]) 300mg x 1錠/日を処方する。
- ▷ 服薬期間は 2年間とする。
- ▷ その間、テノホビルが適応拡大になった場合は、2年終了後もテノホビルを継続投与し、2年間の効果比較とする。
- ▷ 1ヶ月 (~1ヶ月半) の定期経過観察で、肝機能・HBe 抗原/抗体・HBV-DNA の follow-up とともに副作用の有無を問診・血液・尿検査にて評価する。比較試験の必須項目は 3ヶ月に 1度の定期血液検査とする。

4-3. 調査項目

i) 患者背景

生年月、性別、エンテカビル治療開始日、治療開始時の疾患データ (年齢、身長、体重、臨床診断、肝細胞癌合併の有無、インターフェロン治療歴、肝生検所見、既往歴、併存症データ (食、併用薬))

ii) 収集する検査データ

(1) 治療前

血液生化学：T-Bil, AST, ALT, ALP, γ-GTP, TP, Alb, BUN, Cre, Amy, TG, T-choI, FBS

末梢血：RBC/Hb/Ht, WBC/分画, Plt

止血・凝固：PT (%), HPT

血清 HBV マーカー：HBs 抗原/HBs 抗体, HBe 抗原/HBe 抗体, HBV-DNA, HBcr-Ag,

HBV genotype, HBV プレコア変異およびコアプロモーター変異

腫瘍マーカー：AFP, AFP-L3, PIVKA-II

肝線維化マーカー：ヒアルロン酸, IV型コラーゲン, IV型コラーゲン 7S

一般尿検査

(2) 治療後

血液生化学：T-Bil, AST, ALT, ALP, γ-GTP, TP, Alb, BUN, Cre, Amy, TG, T-choI, FBS

末梢血：RBC/Hb/Ht, WBC/分画, Plt

止血・凝固：PT (%)

腫瘍マーカー：AFP

HBV マーカー：HBe 抗原/HBe 抗体, HBV-DNA, HBcr-Ag^{*)}

※. 治療後は原則 3ヶ月に 1度の検査であるが、HBcr-Ag のみ治療開始 6ヶ月後、12ヶ月後、24ヶ月後、follow-up 6ヶ月後とする。

一般尿検査

iii) 耐性化の解析方法

経過中、HBV-DNA が底値より 1Log₁₀copies/mL 上昇することを耐性化と定義し、耐性化前後の血清より HBV-DNA を抽出・クローニングし、塩基配列を決定・比較する。

	試験期間 (月)											follow-up		
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	+3	+6			
生化学	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
末梢血	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HBe 抗原/抗体	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HBV-DNA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HBcr-Ag	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
前検査	◎													

注) 3ヶ月月に1度の定期血液検査 follow-up
 比較のための3ヶ月月に1度の定期血液検査 follow-up は必須とする。
 3ヶ月の目安は13週(91日、365日の約1/4)とする。
 上中下、●は必須、◎は特殊なHBVマーカーを示す。

4-4. 登録とデータ収集の手順

主任研究者/分担研究者/研究協力者は、候補となる被験者から文書による同意を取得し、登録票を記入し、大塚医療センター消化器科医局にFAX等で送付する。その後、匿名化された患者情報は、外部と接続のない専用パソコンで保存・解析する。
 同意文書には、HBV-DNA量の測定時毎の血清保存の同意も確認する。保存血清は、研究期間終了まで凍結保存する。
 同意の撤回が申し出られた際も、そのことをカルテに記載し、同意撤回連絡票をFAX等で送付する。血液試料は直ちに破棄し、「血清血液試料破棄完了確認書」に担当医師がサインの上、被験者に手渡し、カルテに保存する。

5. 目標症例数と研究期間

5-1. 目標症例数
 全体で(テノホビル切替例) 25例とする。
 ※ retrospective に収集した集団から抽出したコントロールのHBV-DNA 陰性化率は10%であった(これを閾値陰性化率とする)。これに対して、テノホビル切替例の陰性化率を40%と期待する。このとき、αエラー 5% (α=0.05) のもとで、検出力1-βが90% (β=0.10) 以上になる必要最小症例数は20例である。若干の不適合例を現込んで25例と設定した。

5-2. 研究期間

登録期間：倫理委員会(もしくは準じる委員会)承認日～平成25年3月31日
 追跡期間：登録終了から5年

6. 統計解析

<主要評価項目の評価>

無転写「24ヶ月後のテノホビルの切り替えによる陰性化率は10%である」に対して、対立仮説「24ヶ月後のテノホビルの切り替えによる陰性化率は10%ではない(両側対立仮説)」を2項検定により評価する。このとき、p値には、正確確率による方法(exact p-value)を用いる。陰性化率の95%信頼区間を構成する。

また二次解析として、国立病院機構ネットワーク共同研究グループで蓄積された「ラミブジン耐性に対するアテホビル併用療法を行ったB型慢性肝炎患者症例」のデータベースから、コントロールに相当する「アテホビル継続例」を抽出し、年齢・性別・アテホビル併用期間・HBe抗原の有無・HBV-DNA量の背景がmatchする集団におけるHBV-DNAの陰性化率を算出し、「テノホビル併用療法」のHBV-DNA 陰性化率と比較する。このとき、テノホビル切り替え治療とアテホビル併用療法での陰性化率に対するオッズ比および95%信頼区間を計算する。さらに、Fisherの正確検定を用いてこれらと比較する。

<副次的評価項目の評価>

テノホビル切り替え後6ヶ月および12ヶ月における陰性化率を算出し、その95%信頼区間を構成する。さらに、テノホビル切り替え後の陰性化率の変化を推移図により表す。

<安全性の評価>

有害事象の発現頻度を調査する。

7. 被験者の権利と安全性の確保

試験担当医師は、本試験の実施にあたり倫理的な配慮を慎重に行い、施設のIRB (Institutional Review Board；機関審査委員会)の承認を得た説明・同意文書を患者本人に渡し、口頭にて十分説明する。説明後、本試験への参加について、患者本人から同意を文書で取得する。その際、本試験への参加同意および同意撤回は任意であることを十分に説明する。

試験担当者は、被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、被験者の安全性確保に留意する。有害事象の発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、被験者の安全性確保に留意するとともに、その原因究明に努める。

有害事象、有害反応が発現した場合の医療機関の長の報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告は、各施設試験責任医師の責任において適切に行うこととする。また、速やかに研究代表者/研究事務局にも報告する。

施設から報告された有害事象が緊急報告義務のある有害事象であった場合、研究代表者は効果安全性委員会に緊急審査依頼を行う。