

- (38) 泉 並木 C型慢性肝炎 消化器科治療薬の選び方・使い方 症例でわかる薬物療法のポイントと症状別処方のコツ 2010;227-231.
- (39) 泉 並木 データマイニングによる病態解析 最新医学 2010;65 : 1901-1906.
- (40) 泉 並木 肝疾患の地域連携計画 肝胆膵 2010;61 : 847-852.

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題：肝炎ウイルス感染者に対する偏見や差別の実態を把握し、その被害の防止のためのガイドラインを作成するための研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-指定-004

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：龍岡資晃

所属研究機関：学習院大学

所属部局：専門職大学院法務研究科(法科大学院)

職名：教授(実務家教員)

年次別研究費(交付決定額)：1年目 39,000,000円

I. 研究の意義

- (1)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実態を把握し、偏見や差別の原因・背景を究明する。
- (2)これに基づき肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別を防止するための方策を検討し、偏見・差別を防止するためのガイドライン(案)を作成する。
- (3)この研究の成果としてのガイドラインが活用されることによって、肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別を防止するとともに、肝炎に対する正しい知識を普及し、国家的課題である肝炎対策に寄与する。

：

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実態の把握と原因・背景の究明
- (2)上記及びこれに基づく肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の防止策について報告書の作成
- (3)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別を防止するためのガイドライン(案)、解説書(マニュアル)の作成

：

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

- (1)研究計画に基づき、本研究の基礎資料となる肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実態調査の具体的な方法・内容等について検討し、第1回班会議や多数回にわたる打合せ等を経て、研究実施のための基本方針を決定した。
- (2)この方針に基づき、上記実態調査のための業務委託先を選定し、具体的な実態調査の方法、調

査対象、調査事項・形式等を詳細に検討し、アンケート調査、ヒアリング調査を速やかに開始することができるように準備を進めた。

(3)平成24年1月から本年度内に①第1次の医療機関等約700か所に対するアンケートによる予備調査、②肝炎ウイルス感染者約750名に対する第2次のインターネットによるアンケート調査及び③肝炎ウイルス感染者約10名に対するヒアリング調査等を順次実施する段取りを整えた。

・研究分担者

(1)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実態調査のための対象、アンケート、ヒアリングの具体的な内容等についての検討(全員)

(2)アンケート質問事項、ヒアリング質問事項等についての検討(川上拓一、田中純子、米澤敦子ほか)

(3)実態調査委託業者の選定のためのヒアリング等(川上拓一)

(4)平成24年1月から本年度内に、分担して上記③のヒアリング調査を実施する(川上拓一、田中純子、米澤敦子ほか)。

:

IV. 平成24～25年度の課題

平成24年度

(1)平成23年度に引き続き肝炎ウイルス感染者約2000名、医療従事者約1000名、一般生活者約1000名等に対するアンケート調査、感染者約40名に対するヒアリング調査を実施して実態調査を終了させる。

(2)その実態調査の結果を整理・分類し、中間報告書を作成し、肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実情について分析・検討してその実態を把握し、この検討を通じて、偏見・差別の原因・背景等についての分析を進め、具体的な防止策をも探求する。

(3)実態調査の結果を整理・分類し、その原因・背景等について分析・検討した結果について、報告書の作成を開始する。

平成25年度

(1)上記実態調査とその整理・分析等の結果に基づく報告書を完成させる。

(2)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別を防止するための方策についての研究を進め、ガイドライン(案)を作成する。

(3)本研究結果の報告・発表とガイドラインの解説書(マニュアル)を作成する。

:

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別を防止するためのガイドラインの策定に寄与する。

(2)策定されたガイドラインは、関係機関・団体等に配布・備え置くなどすることによって、人権擁護等の観点からも有効活用され、肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の防止に寄与することが期待される。

(3) 上記ガイドラインの策定など本研究の成果は、肝炎に対する正しい知識を普及し、国家的課題である肝炎対策に寄与することが期待される。

:

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

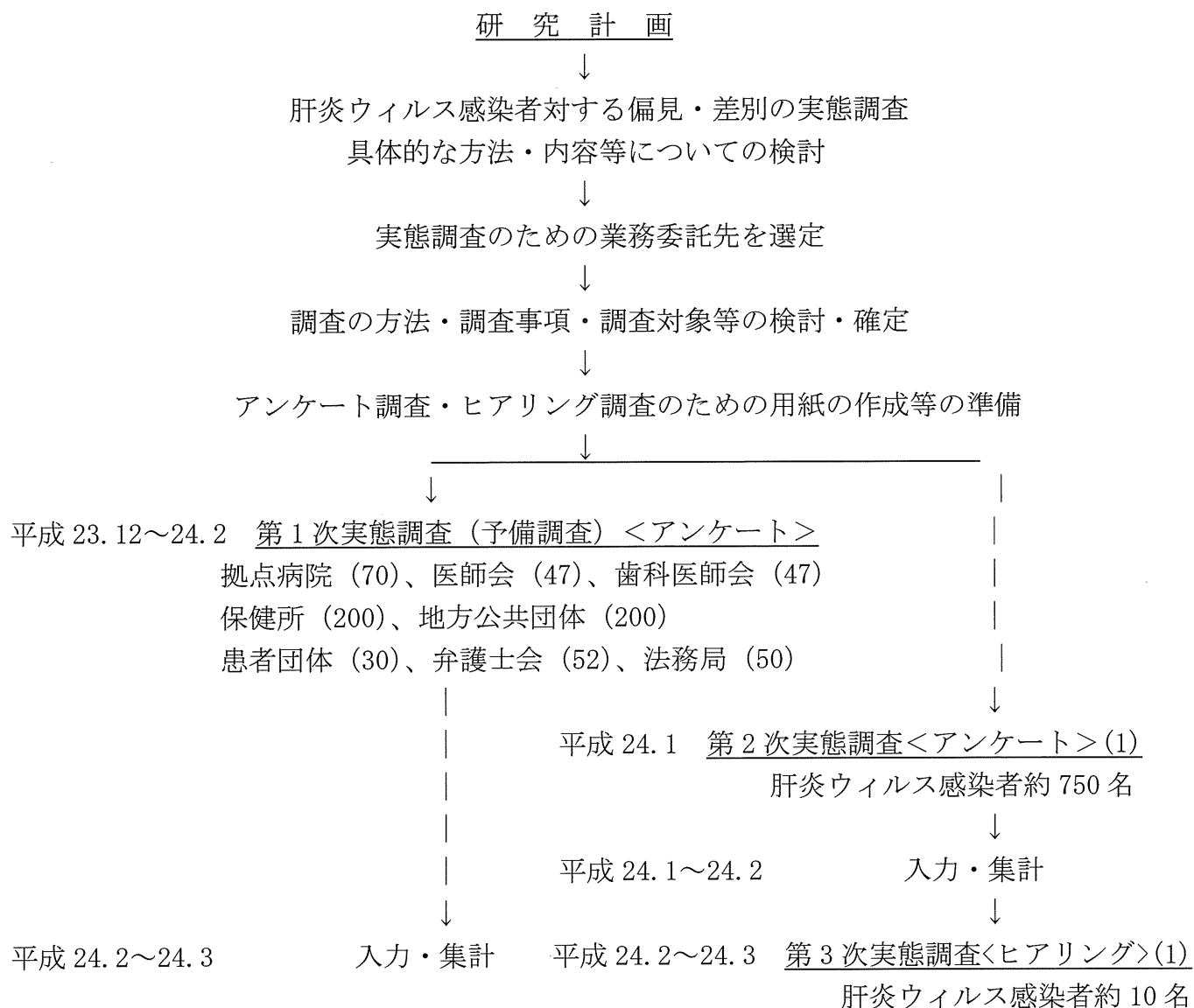
※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

本年度については、まだないが、平成24年度～25年度で、肝炎ウイルス感染者に対する偏見・差別の実態調査・分析等関係の報告書、これに基づくガイドライン(案)、その解説書(マニュアル)を作成するほか、周知広報用の論文等も発表したい。

:

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・裁判所に定年まで勤務し、その後非常勤で国際基督教大学、東京大学法科大学院に勤務しましたが、本研究の関係では特にありません。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

・主な研究課題

- ・法律実務関係以外にはありません。

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- ・本研究に関連するものはありません。

2 年目研究課題

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題： 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課題番号： H22-肝炎-一般-001予定期間： H22 年度から H24 年度まで研究代表者： 三田英治所属研究機関： 大阪医療センター所属部局： 消化器科職名： 消化器科科長年次別研究費(交付決定額)：1年目 54,510,000 円 2年目 47,696,000 円**I. 研究の意義**

- (1) ラミブジン・アデホビル併用効果不良例・耐性化例に対する rescue 治療法が日本にはない
- (2) 世界的にみてもアデホビルからテノホビルへの切り替え効果の報告は少ない
- (3) 該当患者数が少ないため、日本での治験の推進が停滞していた

:

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ラミブジン・アデホビル併用療法の効果不良例に対するテノホビルの切り替え効果を証明
- (2) ラミブジン・アデホビル併用療法耐性化例に対するテノホビルの rescue 効果を証明
- (3) 耐性化クローンに対するテノホビルの抗 HBV 効果を *in vitro* で証明

:

III. 2 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

- (1) ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対するテノホビルへの切り替え試験の立案
- (2) 臨床試験の実施および総括
- (3) ラミブジン・アデホビル併用療法耐性化例に対するテノホビルによる rescue 治療の実践

:

・研究分担者

八橋弘、鈴木義之、今井康陽、加藤道夫、肱岡泰三、太田肇

- (1) 切り替え試験の対象リクルートと臨床試験の実践

中牟田誠、正木尚彦、島田昌明

- (1) 耐性化症例のリクルートと rescue 治療の実践

(2) HIV感染症に対するテノビル治療時の有害事象の検討

宇都浩文、柘植雅貴

(1) 核酸アナログ耐性 strain に対するテノビルの有効性に関する基礎的考察

IV. 平成 24 年度の課題

(1) テノビルへの切り替え臨床試験の効果判定

(2) ラミブジン・アデビル併用療法効果不良例および耐性化例の HBV 変異に関する検討

(3) テノビルの安全性の総括

:

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 核酸アナログ多剤耐性例に対する治療ガイドラインを作成することが可能である

(2) テノビルの腎機能障害発現時の対応マニュアルを作成できる

:

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者：三田英治

- 1) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2011 Nov 7.

研究分担者：八橋弘

- 2) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2011 Nov 22.
- 3) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. Hepatol Int. 2010;4:594-600.
- 4) Ginya H, Asahina J, Nakao R, Tamada Y, Takahashi M, Yohda M, Yatsushashi H. Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand. J Biosci Bioeng. 2010;109:94-100.
- 5) Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsushashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of enzyme immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. Intern Med. 2009;48:1577-83.

- 6) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009;39:648-56.

中牟田誠

- 7) Miyazaki M, Kato M, Tanaka M, Tanaka K, Takao S, Kohjima M, Ito T, Enjoji M, Nakamuta M, Kotoh K, Takayanagi R. Contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid to evaluate changes in hepatic hemodynamics in acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 26: 1749-56.

鈴木義之

- 8) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2011 Nov 22[Epub ahead of print]

- 9) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Kumada H. Large-Scale Long-Term Follow-Up Study of Japanese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Onset of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2011 Oct 18 [Epub ahead of print]

柘植雅貴

- 10) Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, Chayama K. Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis* 2011;204:224-8.

- 11) Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M, Chayama K. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adevovir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3205-3211.

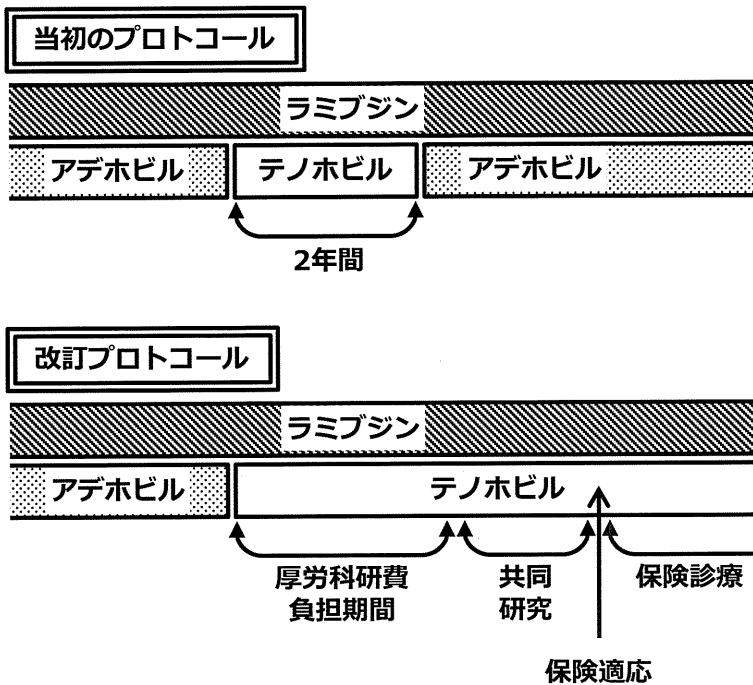
- 12) Huang YW, Chayama K, Tsuge M, Takahashi S, Hatakeyama T, Abe H, Hu JT, Liu CJ, Lai MY, Chen DS, Yang SS, Kao JH. Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2010;15:177-84.

- 13) Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, Imamura M, Takahashi S, Hayes CN, Chayama K. HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol.* 2010;91:1854-64.

- 14) Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2009;39:1159-68.

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

#1. ラミブジン・アデホビル併用療法に対するテノホビル切り替え臨床試験



対象は、ラミブジン・アデホビル併用療法 2年目にHBV-DNA 4 log copies/mL未滿を達成できなかったB型慢性肝疾患症例で、

- (1) HBe抗原の有無は不問、
- (2) 肝細胞癌がない、もしくはコントロール良、
- (3) ALT値も不問、(4) 他の肝疾患が否定、
- (5) HIV感染がない、(6) 腎機能が正常の条件を満たすものとした。

当初、テノホビルの切り替え期間を予算の関係で2年間としたため、症例リクルートが進まなかったが、保険適応認可までの共同研究のめどがたつたため、反応不良 21例、耐性化 4例の計25例の登録が終了した。

反応不良 16例については、6ヶ月目の抗ウイルス効果の評価が可能であった。

表. 切り替え6ヶ月以上の解析が可能であった16例の内訳

性別	男 : 女	9 : 7
HBe抗原(+):(-)		14 : 2
アデホビル併用期間	median	51ヶ月(24-77)
切り替え前のALT		46.2±27.9 IU/L
同 HBV-DNA	median	4.5 LC/mL(3.3-6.6)

その結果、3ヶ月目には半数、6ヶ月後には16例中13例(81.3%)で、HBV-DNAが測定感度下限(2.1 LC/mL)未滿となった。特に、長期間(4年以上も)反応不良であった症例でも良好な抗HBV効果を認めた。

#2. 耐性クローンを用いた *in vitro*でのテノホビルの抗HBV効果

野生株、ラミブジン・アデホビル耐性株を導入したプラスミドをtransfectionし、*in vitro*でのテノホビルの抗HBV効果を検討したところ、テノホビルは耐性クローンに対しても有効であった。

図1. HBV-DNAが 2.1 LC未滿になる頻度

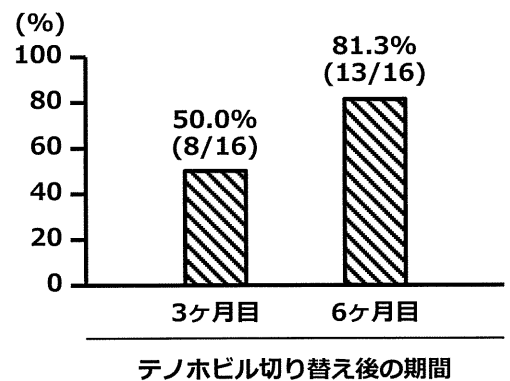
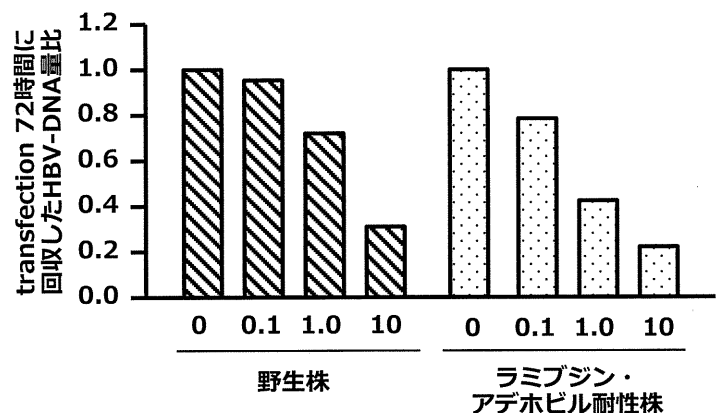


図2. テノホビル(μM)の抗HBV効果



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 60 年、大阪大学医学部卒業

昭和 63 年～平成 11 年、大阪大学第一内科消化器研究室

(平成 1 年～平成 4 年、大阪大学細胞工学センターに所属)

平成 23 年 4 月～ 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室長 (兼任)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

指導を受けた研究者

大阪大学名誉教授 林 紀夫 先生

大阪大学名誉教授 松原 謙一 先生

大阪大学教授 竹原 徹郎 先生

・主な研究課題

B 型肝炎疾患に対するエンテカビル治療およびラミブジン・アデホビル併用療法の薬剤耐性変異に関する研究 (国立病院機構ネットワーク研究、主任研究者)

C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究 (厚生科研、分担研究者)

・これまでの研究実績

過去 5 年間分

- 1) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 2) Kanto T, Inoue M, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Kakita N, Matsubara T, Higashitani K, Hagiwara H, Iio S, Katayama K, Mita E, Kasahara A, Hiramatsu N, Takehara T, Hayashi N. Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
- 3) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for

- hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol.* 2011;46:1335-43.
- 4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol.* 2011;54:604-11.
 - 5) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. *J Med Virol.* 2011;83(3):419-427.
 - 6) Ikura Y, Mita E, Nakamori S. Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress. *Pathology.* 2011;43(2):167-168.
 - 7) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2011;41(1):30-38.
 - 8) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol.* 2011;46 Suppl 1:56-62.
 - 9) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E, Tsujinaka T. Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer. *Chemotherapy.* 2010;56(6):436-443.
 - 10) Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Itoh M, Araki M, Yoshioka C, Ohta M, Sueyoshi Y, Ohta T, Hasegawa H, Morita K, Toyama T, Kuzushita N, Kodama Y, Mano M, Mita E. Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 14;16(30):3853-3856.
 - 11) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009;41(10):1105-1109.
 - 12) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat.* 2010;17(5):336-344.

- 13) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009;16(8):586-594.
- 14) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009;16(8):578-585.
- 15) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E, Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol.* 2009;44(8):864-870.
- 16) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):601-607.
- 17) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res.* 2009;39(5):432-438.
- 18) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, Tsuda N, Yakushijin T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Kubota S, Hijioka T, Ishibashi K, Oshita M, Hagiwara H, Haruna Y, Mita E, Tamura S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2006;41(9):862-872.
- 19) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, Yasumaru M, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Ishibashi K, Hayashi N. Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatol Res.* 2006;35(3):185-189.

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

B型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

国立病院機構 大阪医療センター 消化器科
三田 英治

背景

- 1) B型肝炎に対する第一選択薬とされる核酸アナログが保険適応でない
- ETV 耐性 1.2% / 5年
 - TDF 耐性 0% / 4年

- 2) 多剤耐性例に対する rescue therapy に用いる薬剤が保険適応でない

AASLD PRACTICE GUIDELINES
: Chronic Hepatitis B, Update 2009

LAM 耐性	ADV もしくは TDF の追加投与
	LAM を中止し、TDF/FTC に切替
ETV 耐性	TDF もしくは TDF/FTC に切替
	ADV もしくは TDF の追加投与

赤文字は、日本での保険適応外

- 3) 挙児希望、妊娠時のB型肝炎増悪時に用いる核酸アナログがない
- LAM および ETV

RISK CANNOT BE RULED OUT

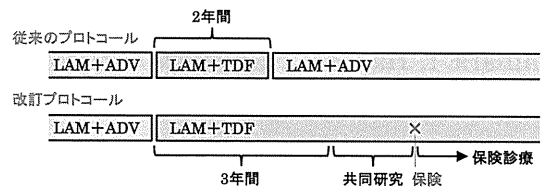
• TDF
NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS

目的

核酸アナログ多剤耐性例の rescue therapy と平行して、テノホビルの日本人での使用経験を発信することを目的とした

- ① ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良および耐性化例に対するテノホビルへの切替効果
サブ解析 : 反応不良例および耐性化例のアミノ酸変異の検討
- ② 既存の核酸アナログ耐性化クローンに対するテノホビルの有効性を実験レベルで検討する
- ③ HIV感染者に対する ART regimen からみたテノホビルの腎機能障害の解析

臨床試験デザインとプロトコルの改訂



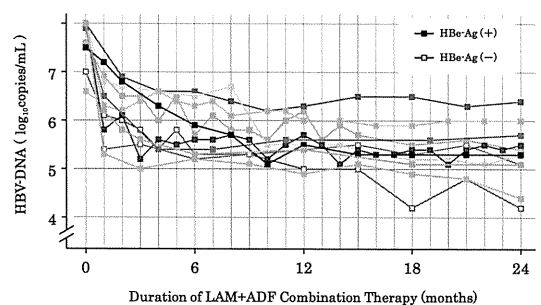
対象 : ラミブジン耐性に対しアデホビルを併用し、2年間経過しても HBV-DNA が 4 log CP/mL 未満にならないB型肝炎慢性疾患

- (1) HBe抗原の有無は不問
- (2) 肝細胞癌はない、もしくはコントロール良好
- (3) ALT値も不問
- (4) 他の肝疾患が否定
- (5) HIV感染がない
- (6) 腎機能が正常

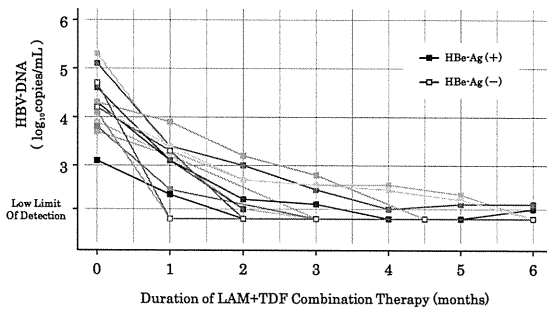
テノホビルへ切り替えた反応不良例の背景因子

性別	男性 9、女性 7	
Genotype	C 16例	
ラミブジン単剤からアデホビル併用までの期間	37ヶ月 (12-64)	
アデホビル併用からテノホビル切替までの期間	51ヶ月 (24-77)	
テノホビル切替時の背景因子	年齢	55歳 (42-68)
	臨床診断	慢性肝炎 12例、肝硬変 4例
	HBV-DNA (Log CP/mL) 中央値 [range]	4.5 log CP/mL (3.3-6.6)
	HBe-Ag (+) : (-)	(+) 14例 : (-) 2例
ALT (IU/L)	46.2 ± 27.9	

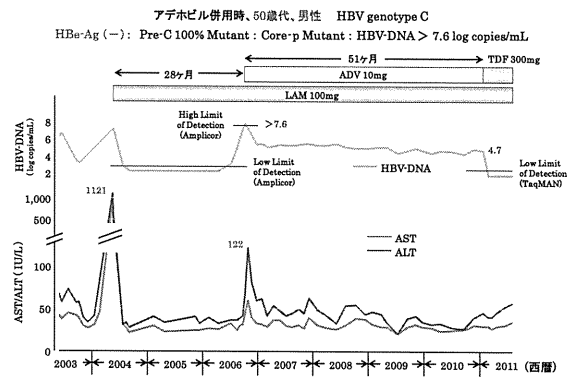
反応不良例のアデホビル併用後のHBV-DNAの推移



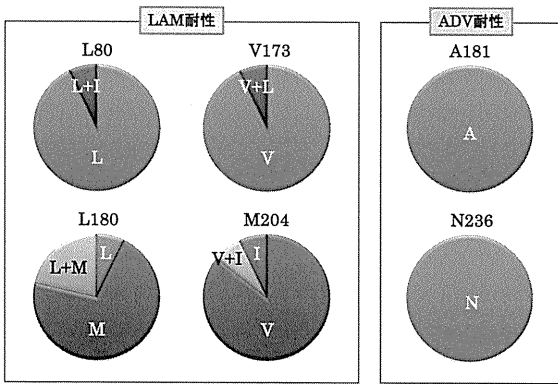
反応不良例のテノビル切替効果



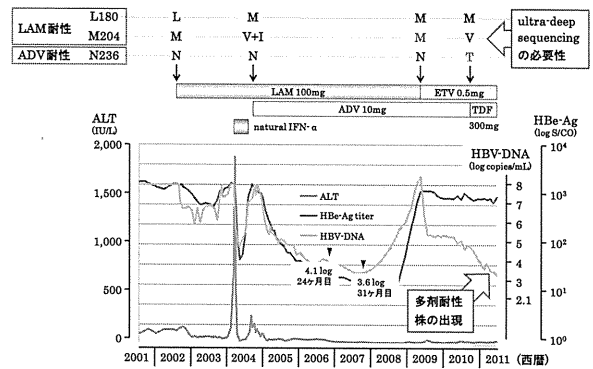
典型的な反応不良例の臨床経過



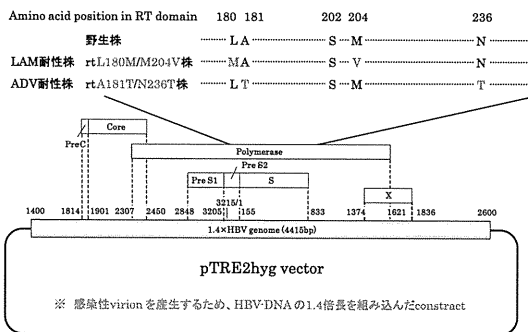
反応不良例におけるテノビル切替時の耐性変異



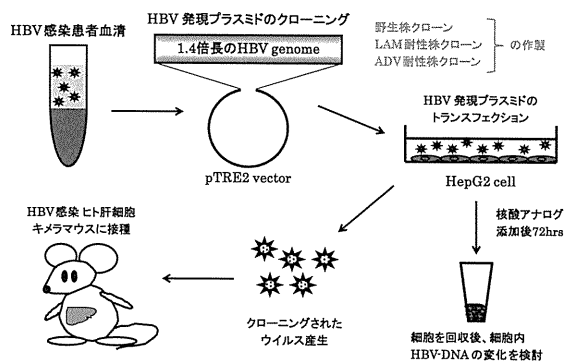
多剤耐性例の臨床経過と耐性変異

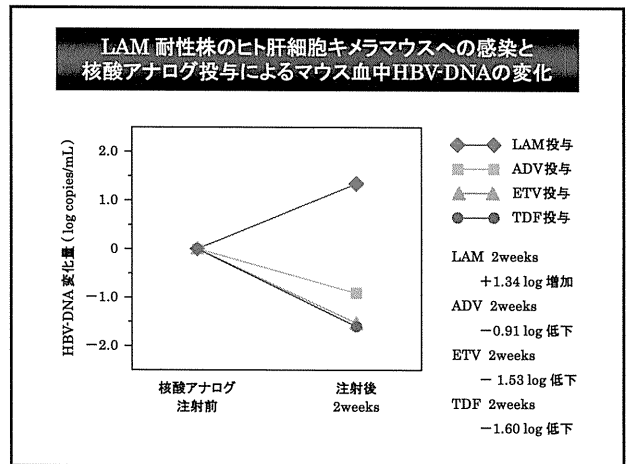
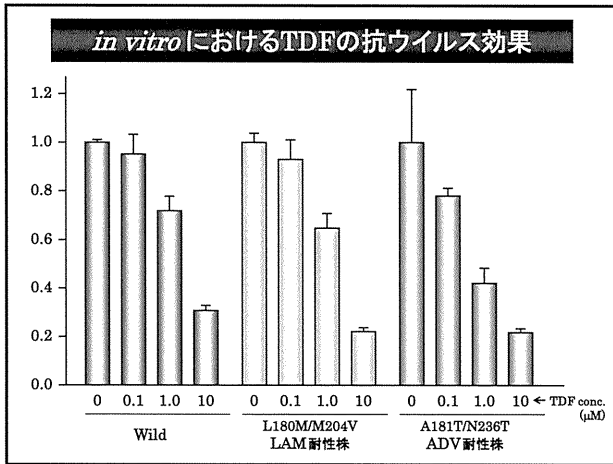


HBV発現プラスミドの作製



耐性クローンに対するテノビルの有効性





安全性の検討: HIV感染者に対するテノホビルを含むART regimenでの腎機能障害

	症例数 (例)	TDF中止時のeGFR (mL/min/1.73mm ²) 中央値 [範囲]	TDF投与日数 中央値 [範囲]
① TDF中止後のeGFRが100%回復した症例	9 (42.9%)	48.1 [37.1-67.4]	28 [6-941]
② TDF中止後のeGFRが軽度回復した症例	7 (33.3%)	48.2 [36.7-55.9]	405 [250-1,379]
③ TDF中止後のeGFRが中止時より悪化した症例	5 (23.8%)	49.2 [43.5-55.3]	1,110 [421-1,470]

- | 平成23年度の総括 | 平成24年度の目標 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ① ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例に対するテノホビルへの切替効果が示された。特に長期反応不良例にも有効であった。 ② 多剤耐性例に対するテノホビルの有効性は実験レベルでも示された ③ 徐々に進行するテノホビルの腎機能障害は不可逆で、早期の減量が必要と考える | <ul style="list-style-type: none"> ① ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良および耐性化例に対するテノホビルへの切替試験の継続 ② ultra-deep sequencingを用いた反応不良および耐性化例の耐性変異の検討 ③ 多剤耐性の超難治例から得たクローンに対するテノホビルを含めた各種核酸アナログの有効性の検証 |

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究

課題番号：H22-肝炎-一般-002

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：熊田博光

所属研究機関：国家公務員共済組合連合会虎の門病院

所属部局：肝臓センター

職名：分院長

年次別研究費(交付決定額):1年目 64,170,000円 2年目 61,603,000円

I. 研究の意義

- (1)*IL28B* minor allele(TG/GG)症例の HCV genotype 1、高ウイルス量症例での標準投与方法である Peg-IFN+Ribavirin(RBV)療法 48 週間投与の全国における治療成績がない。
- (2)HCV genotype 2a,2b における Peg-IFN+RBV 療法 24 週投与の再治療成績がない。
- (3)HBV genotype A の慢性肝炎・肝硬変の最適な治療法のコンセンサスおよび治療成績がない。
- (4)B 型非代償性肝硬変に対する核酸アナログ製剤の治療効果がない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)Peg-IFN+RBV 療法 48 週間投与無効と思われる *IL-28B* minor allele の 1 型高ウイルスの難治例は、Peg-IFN α +RBV+Telaprevir (TVR) 3 者併用治療が導入を待つことにより無駄な治療を行うことがなくなり医療費の抑制に繋がる。
- (2)HCV genotype 2a,2b でもウイルスが排除できない難治例をウイルス側・宿主側から検討することにより、100%治癒を目指した治療法を開発できる。
- (3)今後日本において増加すると思われる HBV genotype A の慢性肝炎の最適な治療法を早期に行うことにより肝細胞癌発生例が減少する。
- (4)B 型の非代償性肝硬変への核酸アナログ製剤投与により肝炎沈静化効果および発癌抑制効果を解析することは予後の改善・発癌抑制効果に繋がる。

III. 2 年間の研究成果

- ・ 研究代表者

C 型肝炎:H22 年度は、Peg-IFN α +RBV48 週施行例の HCV core の aa70 変異と *IL28B* からみた SVR 率を検討し、*IL28B* が TT では core aa70 wild が 65.0%、mutant が 45.7%の SVR を得られることを報告した。H23 年度は、*IL28B* minor allele (TG/GG)症例では、core aa70 mutant の症例の SVR は、12.5%しか得られなかったことから、このような難治例が Telaprevir を含む 3 者併用療法に導入される状況を考慮し、治験で行われた 3 者併用療法での *IL28B* と core からみた治療効果予測を検討したところ major allele TT であれば core の変異に関係することなく 94%の治癒を得られていたが、minor allele (TG/GG)では、core wild は 64%、mutant は 21%のみのウイルス排除率であった。すなわち *IL28B* minor allele の場合は、core の変異が大きく治療効果予測に関与することを解析した。また、genotype 2 の再治療効果は、初回 Peg-IFN α +RBV24 週で relapser であった症例は、48 週投与に延長すれば 100%の SVR を得られた。しかし、初回 24 週で NVR であった症例は、48 週でも SVR が得られたのは、33%のみであった。このように genotype 2 の難治例の現行法の治療効果を解析しことにより 3 者併用療法への試みが必要と思われた。B 型肝炎:H22 年

度は、drug free を目指した IFN sequential 療法を検討し、短期的に ALT は、40IU/L 以下に維持されていた。H23 年度は、HBV genotype A の慢性肝炎の治療法として核酸アナログ製剤投与で早期に耐性株が、出現し breakthrough hepatitis が発生したこと、B 型肝炎ウイルスの感染期間が短いことから IFN 治療が有効と考え開始時 HBe 抗原陽性例で 24 週以内と以上の IFN 投与期間別の長期的著効率(e 抗原陰性化・HBV DNA 4 log copies/ml 以下・ALT 30IU/L 以下)は、24 週以内は 37%であったが、24 週以上は 72%と効果が高かった。非代償性肝硬変への核酸アナログ製剤投与は、Child-Pugh スコアが、3 点以上の改善がみられ長期投与例は、HBV DNA も低下しており有効であった。・研究分担者(茶山) (1)H22 年度は、48 週投与の治療効果予測として SNP(*IL28B*)と core の変異のみならず ITPA 遺伝子の SNP により RBV の貧血効果予測ができ治療を完遂できることを研究した。H23 年度は、2a,2b の難治例(5%)の実態を把握し、2a,2b の難治例においても 100%治癒できる治療法確立のためのエビデンスデータを研究した。研究分担者(岡上) (1)H22 年度は、若年 B 型肝炎症例の drug free を目指し核酸アナログ製剤+IFN 連続治療を用い肝炎の沈静化が得られる効果の検討を行い、e 抗原陽性例が核酸アナログ投与中に陰性化し HB コア関連抗原が 4.0logU/mL 以下で IFN 治療を行うと効果が高率であった。H23 年度は、引きこの核酸アナログ製剤の投与期間に着目し、3 年以上治療を継続していた症例に有効であることさらに IFN 投与期間についても検討を行っている。

IV. 平成 24 年度の課題

HCV genotype 1、高ウイルス量症例では現在の標準投与方法である Peg-IFN α +RBV 併用療法 48 週間投与のウイルス排除率は約 50%であるが、Telaprevir を追加した 3 者併用療法では、投与期間が 24 週間と短期間でも 73%へ治癒率が向上したことを報告したが、まだ 100%の治癒が見込まれない。この 3 者併用療法でもウイルス排除できない難治例は、次世代の経口薬治療へ繋げることにより進行を阻止し肝癌発生を予防・抑制していくことに重点をおいた研究を進める。

(1)1 型 C 型慢性肝炎は、前治療の反応性を重視し HCV RNA 2 log copies/mL 以上低下した partial non-responder に対して現行の投与期間を延長して 3 者併用後 Peg-IFN α 2b+RBV を 48 週まで延長投与を試みる。さらに、HCV RNA 2 log copies/mL 低下しなかった null non-responder は、次世代の NS5A+NS3 阻害剤(内服 2 剤)による将来的な適応症例の検討

(2)70 歳以上の 1 型 C 型慢性肝炎高齢者での肝発癌が多いことから治癒を目指し、次世代の NS5A+NS3 阻害剤(内服 2 剤)による治療法の検討

(3)HCV genotype 2a,2b の C 型慢性肝炎例の NS5A+NS3 阻害剤(内服 2 剤)による治療法の検討

(4)うつ病・うつ傾向の C 型慢性肝炎例における IFN- β +RBV+TVR の治療法の検討

(5)B 型慢性肝炎患者で核酸アナログ製剤投与中に多剤耐性株が出現した症例での Entecavir+Tenofovir 併用療法の治療効果の検討

(6)B 型肝炎もウイルス排除の治癒を目指して IFN 投与後に核酸アナログ製剤を投与した症例の HBs 抗原消失の検討

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) C 型肝炎は 3 者併用薬が認可されたことにより治癒する患者さんが増加し医療費抑制に繋がること予測される。

(2) H20 年から厚生労働省肝炎治療戦略会議、H19 年から東京都ウイルス肝炎対策協議会の委員として肝炎治療のエビデンスを報告しその治療法(C 型肝炎では 72 週投与の有用性や 3 者併用療法)を行政と

ともに提唱し反映していくことにより、エビデンスに基づいた肝炎の治療法を確立し、この成果を患者さんへ還元し常に有効な治療の促進と発癌抑制治療を明示し、行政との連携によりガイドラインとすることでより有効で矛盾のないものとなる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

(1) Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. J Hepatol. 2011 Aug 7. [Epub ahead of print]

分担研究者

(1) Impact of amino acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-alcoholic patients without overt diabetes. Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 836-842.

(2) IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki D, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. J Viral Hepat 2011; 18(10): 550-60.

(3) Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in *IL28B* with antiviral response. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N. Hepatology 2011 [Epub ahead of print]

(4) Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. J Hepatol 2011; 54: 604-11.

(5) A case of hepatitis C-associated osteosclerosis that was improved with the combination therapy of peginterferon alfa-2b and ribavirin, Shakado S, Akehi Y, Yotsumoto K, Fukunaga A, Kuno S, Tanaka T, Sakurai K, Iwashita H, Ueda S, Hirano G, Yokoyama K, Morihara D, Nishizawa S, Sakamoto M, Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Sohda T, Sakisaka S. Clin J Gastro 2011; 4: 255-61.

(6) Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. J Infect Dis 2011; 203:1087-95.

(7) Sustained virological response of patients with hepatitis C virus genotype 2 depends on pegylated interferon compliance. Watanabe T, Konishi I, Shigematsu S, Uesugi K, Joko K, Seike H, Okada S, Miyaoka H, Nakanishi S, Abe M, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Hiasa Y, Onji M. Hepatol Res. 2011;41(8):722-30.