

201227029A

# 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型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指した  
インターフェロン治療の有用性に関する研究  
(H24- 肝炎 - 一般 -003)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 榮司

平成25 (2013) 年3月



## 目次

### I. 総括研究報告

- B型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指した  
インターフェロン治療の有用性に関する研究 (信州大学 田中榮司)  
..... 1

### II. 分担研究報告

1. B型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討  
～中止後長期観察例、プレコア/コアプロモーター変異をふまえて～  
(名古屋市立大学 田中靖人)  
..... 25
2. B型慢性肝疾患に対するエンテカビルの抗ウイルス効果  
ならびに発癌抑制効果について (大阪大学 平松直樹)  
..... 29
3. 核酸アナログに対する drug free 獲得因子の解析  
(虎の門病院 鈴木義之)  
..... 31
4. 当院の核酸アナログ投与例における中止後リスク回避指針の検討  
(長崎医療センター 八橋弘)  
..... 35
5. B型慢性肝炎の治療における核酸アナログ中止時の  
PEG-IFN $\alpha$  2a 投与に関する有効性の検討 (兵庫医科大学 西口修平)  
..... 38
6. Sequential therapy 症例における核酸アナログ中止後の  
再燃に関与する因子の検討 (広島大学 柘植雅貴)  
..... 49
7. 通常型インターフェロンによるシークエンシャル療法を施行した  
症例の経過について (千葉大学 神田達郎)  
..... 53
8. 核酸アナログ投与を受けた B型慢性肝炎症例における  
肝組織 ccc DNA 量と血中 HBV 感染指標の関連性に関する研究  
(手稲溪仁会病院 姜貞憲)  
..... 55
9. Sequential 療法の HBs 抗原に対する効果  
(武蔵野赤十字病院 黒崎雅之)  
..... 58

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 60

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 67

# I . 総括研究報告書

# 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）

## 総括研究報告書

B型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究（H24-肝炎一般-003）

研究代表者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座 教授

研究要旨；核酸アナログ薬（NA薬）はB型慢性肝炎の治療に広く用いられているが、同薬を安易に中止すると肝炎が再燃することが問題点の一つとして残されている。一方、インターフェロン（IFN）治療では drug free となることが期待されるが、著効例が少ないことが問題点である。我々はこれまでNA薬を単純に中止することのリスクを検討し、中止後の肝炎再燃のリスク群を設定した。本研究班ではNA薬の中止に際しIFNを併用することの有用性、およびその効果予測因子を前向きおよび後向きに検討する。さらに、より効率的な治療効果判定法を開発することも目的とする。

前向き共同研究である「B型慢性肝炎の治療における、NA薬中止時のPEG-IFN $\alpha$ 2a投与に関する有効性の検討」はプロトコールを作成しUMIN登録を行った。対象は基本的にNA薬を2年以上投与し、NA薬中止時にHBe抗原陰性かつDBV DNA陰性の症例とした。プロトコールは大きくA群とB群に分かれる。A群ではNA薬中止後直ぐにPeg-IFNを投与し、B群では中止後肝炎が再燃した時点でPeg-IFNの投与かNA薬の再投与を行う。IFNは全てPeg-IFNを使用し、基本的に180 $\mu$ g/日で開始し、48週間投与とした。前向き研究は順調に症例の登録が進み2013年3月4日で85例となった。治療効果予測因子としては、HBV関連マーカーの他に genome wide association study を行い、遺伝的背景との関連を明らかにする。

後向き共同研究では共通フォーマットによる臨床データの集積を行い解析した。基本的にIFNは通常型を6ヶ月間投与した。HBe抗原・抗体、HBV DNA量、HBs抗原量、HBcr抗原量などのマーカーを測定し、著効予測因子としての可能性を検討した。この結果、NA薬中止時にHBe抗原陰性であることはIFNを併用してNA薬を中止する療法の必要条件と考えられた。また、NA薬中止時にHBe抗原陰性の症例では、HBcr抗原低値例で高い著効率が期待された。

IFN併用の効果判定基準の検討では、NA薬投与中薬中止後の12ヶ月の時点で著効と判定しても、その後約40%はNA薬の再投与を必要としており、著効を判定する上での問題点と考えられた。このため、NA薬中止後のALT値とHBV DNA量を平均値と最大値で評価する方法を検討したが、両マーカーとも平均値と最大値に強い相関があり、この方法は新しい治療効果判定基準となる可能性が示唆された。

### 《研究分担者》

田中 靖人  
名古屋市立大学医学部 教授  
平松 直樹  
大阪大学大学院医学系研究科 講師  
鈴木 義之  
虎の門病院肝臓センター 医長  
八橋 弘  
国立病院機構長崎医療センター センター長  
西口 修平  
兵庫医科大学 教授  
柘植 雅貴  
広島大学自然科学研究支援開発センター 助教

神田 達郎

千葉大学大学院医学研究院 特任講師  
姜 貞憲  
手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長  
黒崎 雅之  
武蔵野赤十字病院 部長

### 《研究協力者》

松本 晶博  
信州大学医学部内科学第二講座 臨床教授  
奥瀬千晃  
聖マリアンナ医科大学 副部長  
榎本 大  
大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

津田 泰宏  
大阪医科大学 講師  
加川 建弘  
東海大学医学部 准教授  
山本 和秀  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授  
日野 啓輔  
川崎医科大学 教授  
上野義之  
山形大学医学 教授  
斉藤 聡  
横浜市立大学 准教授  
宮瀬志保  
くまもと森都総合病院 医長  
佐々木裕  
熊本大学大学院 教授  
向坂彰太郎  
福岡大学医学部消化器内科 教授  
榎本信幸  
山梨大学 教授  
高口浩一  
香川県立中央病院 主任部長

## A. 研究目的

核酸アナログ薬 (NA 薬) は B 型慢性肝炎の治療に広く用いられているが、同薬を安易に中止すると肝炎が再燃することが問題点の一つとして残されている。一方、インターフェロン (IFN) 治療では drug free となることが期待されるが、著効例が少ないことが問題点である。我々はこれまで NA 薬を単純に中止することのリスクを検討し、中止後の肝炎再燃の低リスク群、中リスク群、高リスク群を設定した。本研究班では NA 薬の中止に際し IFN を併用することの有用性、およびその効果予測因子を前向きおよび後向きに検討する。さらに、より効率的な治療効果判定法を開発することも目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 前向き研究

前向き共同研究である「B 型慢性肝炎の治療における、NA 薬中止時の PEG-IFN  $\alpha$  2a 投与に関する有効性の検討」は本年度にプロトコールを作成し UMIN 登録を行った。また、通称は RESET 研究 (Release from NAs with Sequential Therapy) とした。対象は、基本的に核酸アナログ薬を 2 年以上投与し、HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 陰性の症

例としたが、HBe 抗原陽性の患者も比較対照とするため登録可能とした。プロトコールの詳細は添付の実施計画書に記載した。プロトコールの概略は図 1 に示した。プロトコールは大きく A 群と B 群に分かれるが、A 群では NA 薬中止後直ぐに Peg-IFN を投与し、B 群では中止後肝炎が再燃した時点で Peg-IFN の投与か NA 薬の再投与を行う方法である。A 群か B 群かの選択や B-1 と B-2 群の選択は任意とした。このプロトコールの主な部分は A 群であり、ここでは治療効果とその予測因子を検討する。B 群の主な目的は、再燃した時点で Peg-IFN を投与した場合の効果をみることであるが (B-1)、安全を考慮し NA 薬の再投与も可能とした (B-2)。また、B 群では単純中止でも再燃しない症例の特徴を前向きに検討可能である。IFN は全て Peg-IFN を使用し、基本的に 180  $\mu$ g/日を開始し、48 週間投与とした。

治療効果予測因子としては、HBs 抗原量や HBcr 抗原量をを含む各種 HBV マーカーに加え、同じく厚生労働省の研究班である徳永班との協力で GWAS (genome wide association study) を行い、遺伝的背景との関連を検討する。

### 2. 後向き研究

後向き共同研究では、本年度に共通フォーマットによる臨床データの集積を行い解析した。この解析では、治療効果予測因子として HBe 抗原・抗体、HBV DNA 量に加え HBs 抗原量、HBcr 抗原量も含めを検討した。

### 3. 倫理委員会

本研究は信州大学医学部倫理委員会および当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

## C. 研究結果

### 1. 前向き研究

前向き検討は順調に登録が進み、2013 年 3 月 4 日の時点で 13 施設から 85 例が登録された。内訳は男性が多く、年齢の中央値は 46 歳と比較的高かった (表 1)。遺伝子型は日本に多い C 型が大多数を占めた。HBs 抗原量と HBcr 抗原量から推定する肝炎再燃リスク群に関しては、高リスク群が 60% と多かったが、低、中リスク群も 40% と比較的多く含まれた。実際の NA 薬の中止のスケジュールは

A群が76%と多くを占め、ほぼ予想通りであった。

## 2. 後向き研究

後向き研究ではNA薬中止時にIFNをシーケンシャルに使用した67例が登録された(表2)。NA薬中止時の年齢中央値は36歳で、男性が78%を占めた。遺伝子型が判定された症例ではB型が8%、C型が92%であり、C型が大多数であった。NA薬の治療期間中央値は8ヶ月であり比較的短い症例が多く含まれた。IFNは基本的に通常型であり投与期間は6ヶ月であった。NA薬中止後の観察期間中央値は29ヶ月と十分長かった。約半分の症例では肝炎再燃に伴いNA薬の再投与が行われたが肝細胞癌合併例はなかった。

図2に経過観察のスケジュールを示す。NA薬を中止した時点を中心として観察期間を計算した。測定マーカーおよび測定ポイントは図に示す如くである。今回の後向き研究での治療効果判定は基本的にNA薬中止後12ヶ月の時点で評価した(12M著効)。著効の条件としては、HBe抗原陰性、ALT<30 IU/L、HBV DNA<4.0 log copies/mlの全てをみたすこととした。

図3にHBe抗原の推移を示す。NA薬開始時にHBe抗原陽性は47例、陰性は20例であった。陽性の47例中17例はNA薬投与中に陰性化し、さらに11例はNA薬投与中止後に陰性化した。NA薬開始時にHBe抗原陰性の20例は観察期間中陰性で推移した。この結果、NA薬中止時にHBe抗原陽性であったのが30例、陰性であったのが37例であった。図4に、NA薬中止時のHBe抗原の有無別にみた著効率を示す。中止時にHBe抗原陰性であった症例の62%が12M著効になったのに対し、中止時HBe抗原陽性の症例では17%のみであった。この傾向は、NA薬中止後6ヶ月目の著効や観察最終時のNA薬非再投与率で比較しても同様であった。

NA薬中止時HBe抗原陰性の37例について、12M著効が得られた23例と得られなかった14例の背景因子を表3に比較した。年齢、性別に有意差はなかったが、NA薬投与期間は著効例で有意に長い傾向であった。NA薬開始時のウイルスマーカーやALT値には差はみられなかったが、NA薬中止時ではHBcr抗原量とALT値が著効例で有意に低い傾向がみられた。多変量解析による検討ではNA薬中止時のHBcr抗原量のみが有意の因子として算出さ

れた(表4)

NA薬中止時HBe抗原陽性の30例についても同様に、12M著効の5例と非著効の25例で背景因子を比較したが、両群間で年齢、性別に差が無く、NA薬中止時のウイルスマーカーにも差はみられなかった(表5)。

NA薬非再治療継続率の推移を12M著効例と非著効例で比較したものを図5に示した。著効例の非再治療率は非著効例に比較し有意に高率であった。しかし、12M著効例においても、その後少なからず再治療が行われる症例があり、治療効果の判定に関してはさらに検討が必要であることが示唆された。

図6に、NA薬中止後のALT値およびHBV DNA量の平均値と最大値の相関を示した。図から明らかのように、両者とも強い正の相関が見られた。また、ALTの平均値30 IU/Lは最大値66 IU/Lに相当し、HBV DNA量の平均値4.0 log copies/mlは最大値6.6 log copies/mlに相当した。図7は、NA薬中止後のALT値およびHBV DNA量の最大値からみた著効例(平均ALT<30 IU/L and 平均DNA<4.0 log copies/ml)と非著効例の分布を示す。平均値が著効の基準を満たす症例とそうでない症例がそれぞれの最大値のラインで綺麗に分かれるのが分かる。これらの結果から、著効の判定をALT値とHBV DNA量の最大値から行うことが可能と判断された。図8は、ALT値とHBV DNA量の最大値から判定した著効率の推移を示す。NA薬中止時のHBe抗原の有無で著効率の推移が異なるが、いずれの群も中止後24ヶ月までは再燃する症例がみられた。このことは、1時点で著効を判断する場合は、NA薬中止後少なくとも2年経過してから判定する必要があることを示唆する。

## D. 考察

前向き共同研究である「B型慢性肝炎の治療における、核酸アナログ中止時のPEG-IFN $\alpha$ 2a投与に関する有効性の検討」、通称RESET研究がスタートし順調に登録症例数を伸ばしている。100例を目標にしているが、2013年の3月初めには84例となった。しかし、PEG-IFN $\alpha$ 2aの投与に48週間要し、その後の経過観察も少なくとも1年は必要のため、できるだけ早期の登録が必要と考えられた。



前向き研究の治療効果予測因子としては、後向き研究で有意な因子であった HBcr 抗原を含め、各種 HBV マーカーを測定する。これに加え、同じく厚生労働省の研究班である徳永班と協力し、遺伝的背景と治療効果との関連を GWAS で解析することとした。C 型肝炎の IFN 治療では、GWAS で発見された IL-28B の SNP が治療効果と関連する非常に強い因子であることが報告されており、B 型肝炎での検討は意義あることと考えられる。

後向き研究での IFN 治療は、以前の標準的な治療方法である通常型の IFN を 6 ヶ月間使用した症例が主である。これに対し、前向き研究では新しい治療法である PEG-IFN $\alpha$ 2a の 48 週間投与を採用しており、治療効果は向上することが期待される。ただし、治療効果予測因子に関しては両研究で共通する可能性が高く、後向き研究の意義は大きいと考えられる。

後向き研究は、核酸アナログ中止時に IFN を使用する場合の治療効果予測因子をあらかじめ洗い出すこと、および、より正確な治療効果判定基準を作成することを目的に行う。登録された症例数は 67 例であるが、治療終了後長期に経過観察されていることや、追加測定用の保存血清がある症例が少なくないことから、ほぼ期待された研究成果が得られた。

今回の後向き研究での治療効果判定は基本的に NA 薬中止後 12 ヶ月の時点で評価し、著効の条件としては、HBe 抗原陰性、ALT < 30 IU/L、HBV DNA < 4.0 log copies/ml の全てをみたすこととした。この評価法は従来の標準的な方法であるが、後述するように、平均値と最大値で評価する方法についても検討した。

IFN 治療効果の予測因子として最も重要なものは NA 薬中止時の HBe 抗原であった。すなわち、NA 薬中止時に HBe 抗原陰性であった症例の 62% が 12M 著効になったのに対し、中止時 HBe 抗原陽性の症例では 17% のみであり大きな差がみられた。

次に、NA 薬中止時に HBe 抗原陰性例について著効と関連する因子を検討した。この結果、著効例では NA 薬投与期間が長く、HBcr 抗原量は低く、ALT 値も低い傾向がみられた。一方、HBV DNA 量や、HBs 抗原量には差はなかった。これらの因子を多変量解析すると、12M 著効と有意に関連する因子として NA 薬中止時の HBcr 抗原量のみが算出され

たことは興味深く、IFN 治療効果を予測する因子である可能性が示唆された。

NA 薬中止時に HBe 抗原陽性の 30 例についても同様に著効例と非著効例で背景因子の比較を行ったが HBcr 抗原量を含め有意差のある因子はなかった。このため、HBe 抗原陽性例については新たな視点での解析が必要と考えられた。

NA 薬中止後の非再治療継続率の推移を 12M 著効例と非著効例で比較した成績では、当然であるが、著効例で非再治療率が有意に高い傾向がみられた。しかし、12M 著効例でも 2 年を過ぎると再治療を必要とする症例が増え、最終的に 40% 程度が再治療を受けていることが明らかになった。すなわち、著効 12M と判定されても、半数近くがその後非著効となることが示された。この結果は、著効の判定基準はさらなる検討が必要であることを強く示唆する。

今回、より精度の高い効果判定基準を作成するため、基準として用いる ALT 値と HBV DNA 量を平均値と最大値で評価することを試みた。この結果、両マーカーとも平均値と最大値は強い正の相関を示し、この関係を用いた解析が可能と考えられた。ここで、ALT 平均値の 30 IU/L は差大値 66 IU/L に相当し、HBV DNA 平均値の 4.0 log copies/ml は最大値の 6.6 log copies/ml に相当することから、ALT 値が 66 IU/L を超えるか HBV DNA 量が 6.6 log copies/ml を超えた場合を再燃と定義すると、NA 薬中止後の肝炎再燃を Kaplan-Meier 法で経時的に解析することが可能であった。この評価法は、特定の時点で判定ポイントを決めて行う評価法よりも優れている可能性があり、前向き試験でも引き続き検討することとした。

## E. 結論

1. 前向き共同研究である「B 型慢性肝炎の治療における、核酸アナログ中止時の PEG-IFN $\alpha$ 2a 投与に関する有効性の検討」はプロトコールを作成し、順調に症例の登録が進んでいる。
2. NA 薬中止時に HBe 抗原陰性であることは IFN を併用して NA 薬を中止する療法の必要条件と考えられた。
3. NA 薬中止時に HBe 抗原陰性の症例では、HBcr 抗原低値の症例で高い著効率が期待された。
4. NA 薬中止後の ALT 値と HBV DNA 量を平均値と

最大値で評価することは治療効果判定の新しい方法の開発に繋がる可能性が示唆された。

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* 2012; 42: 139-149

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) 松本晶博、森田 進、田中榮司: B型肝炎の自然経過例における HBsAg 消失予測と、この予測を用いた核酸アナログ治療例での評価 (シンポジウム 1)。第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢市)、2012。
- 2) 梅村武司、城下 智、田中榮司: 本邦における de novo B 型肝炎症例の背景と予後 (ワークショップ 11)。第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢市)、2012。
- 3) 田中榮司: 核酸アナログ薬の継続と終了 (ワークショップ 22 基調講演)。第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢市)、2012。
- 4) 松本晶博、吉澤 要、田中榮司: B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ薬中止をめざしたシーケンシャル療法の検討 (ワークショップ 22)。第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢市)、2012。
- 5) 梅村武司、田中榮司: De novo B 型肝炎における HBV 遺伝子異変と予後の関連 (パネルディスカッション 1)。DDW Japan 2012 (神戸市)、2012

### 2. 論文発表

- 1) Tanaka E and Matsumoto A: Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* (in press)
- 2) Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S: Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1006-1013
- 3) 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,

- 4) Tanaka E, Urata Y: Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepatol Res* 2012; 42: 333-339
- 5) 田中榮司, 松本晶博, 鈴木義之, 小林万利子, 田中靖人, 新海登, 髭修平, 八橋弘, 長岡進矢, 茶山一彰, 柘植雅貴, 横須賀收, 今関文夫, 西口修平, 齋藤正紀, 藤原圭, 鳥居信之, 平松直樹, 狩野吉康: 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012 厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告. *肝臓* 2012; 53: 237-242

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。



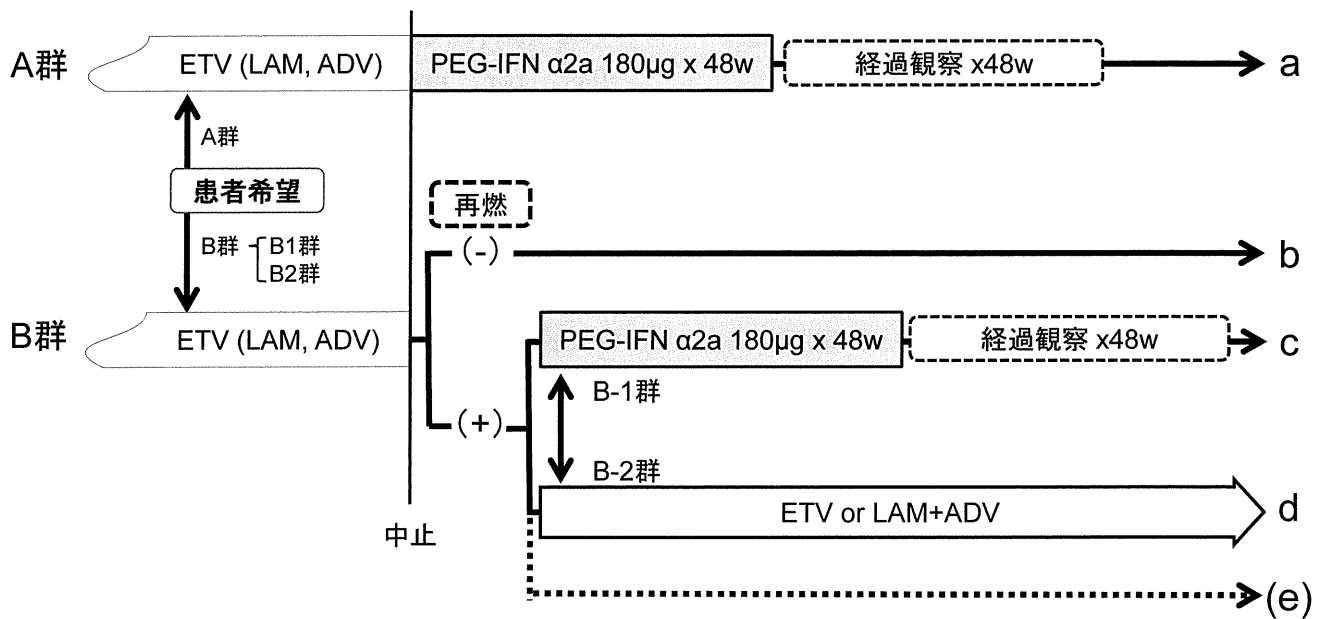


図1 前向き研究の方法(RESET研究のデザイン)

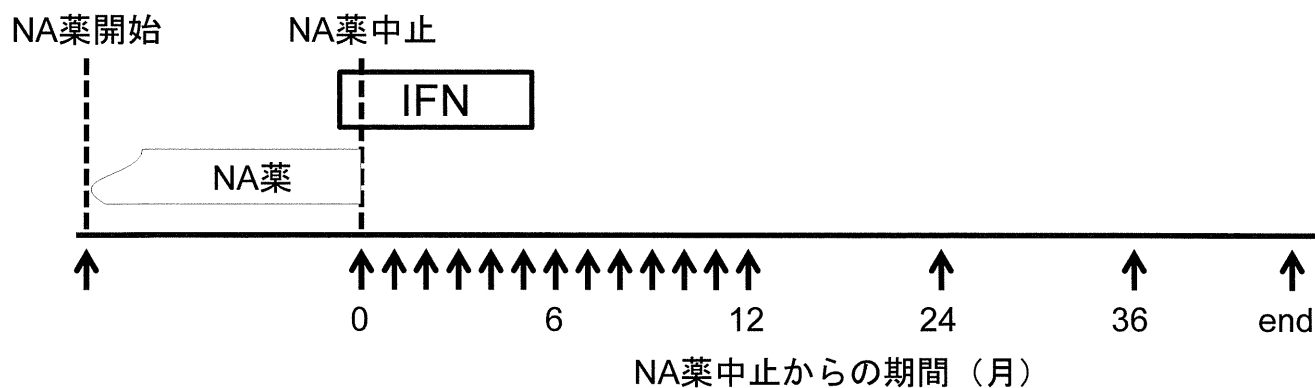
表1 前向き研究登録症例の背景(2013年3月4日現在)

総登録症例数	85例
男：女	64：21
年齢中央値(範囲)	46歳(28～78歳)
遺伝子型(A:B:C:UD)	5:9:61:10
肝炎再燃リスク群	
低リスク群	4例(5%)
中リスク群	30例(35%)
高リスク群	51例(60%)
中止スケジュール	
A群	65例(76%)
B群	20例(24%)

表2 後向き研究登録症例の背景

総登録症例数	67例
NA薬開始時年齢中央値（範囲）	34歳 (21-57歳)
NA薬中止時年齢中央値（範囲）	36歳 (22-62歳)
男：女	52：15
遺伝子型 (A：B：C：UD)	0：4：47：16
NA薬 (LMV：ETV)	51：16
NA薬治療期間	8ヶ月 (4～121ヶ月)
IFN治療期間	6ヶ月 (3～12ヶ月)
NA薬中止後観察期間中央値（範囲）	29ヶ月 (3～107ヶ月)
NA薬中止後のNA薬再治療例	33例 (49%)
肝細胞癌発症例	0例 (0%)

《経過観察スケジュール》



《測定HBVマーカー》

HBV DNA	TMA法、PCR法、real time PCR法
HBeAg、HBeAb	CLEIA法
HBcrAg量	CLEIA法
HBsAg量	CLEIA法
HBV genotype	

《著効の定義》

HBeAg (-)、ALT値< 30 IU/L、HBVDNA量 < 4.0 log copies/mlの全てを満たす

図2 後向き研究の解析方法

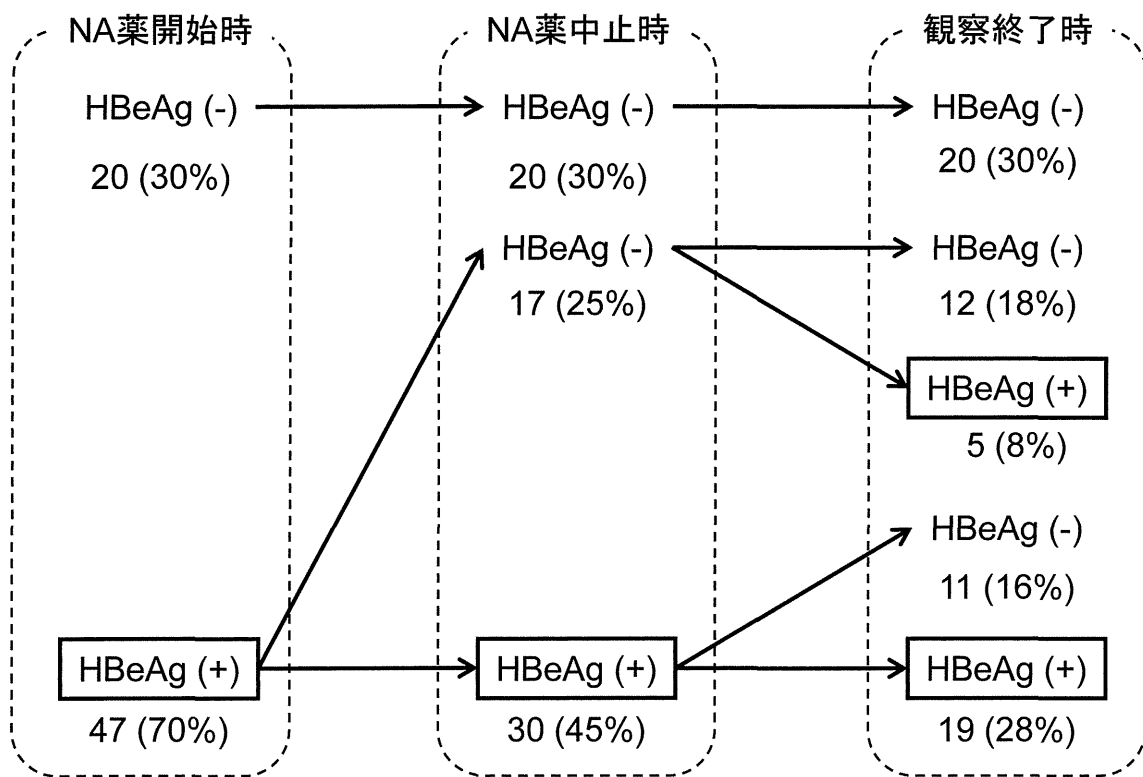


図3 HBs抗原・抗体状況の推移（後向き研究登録67例）

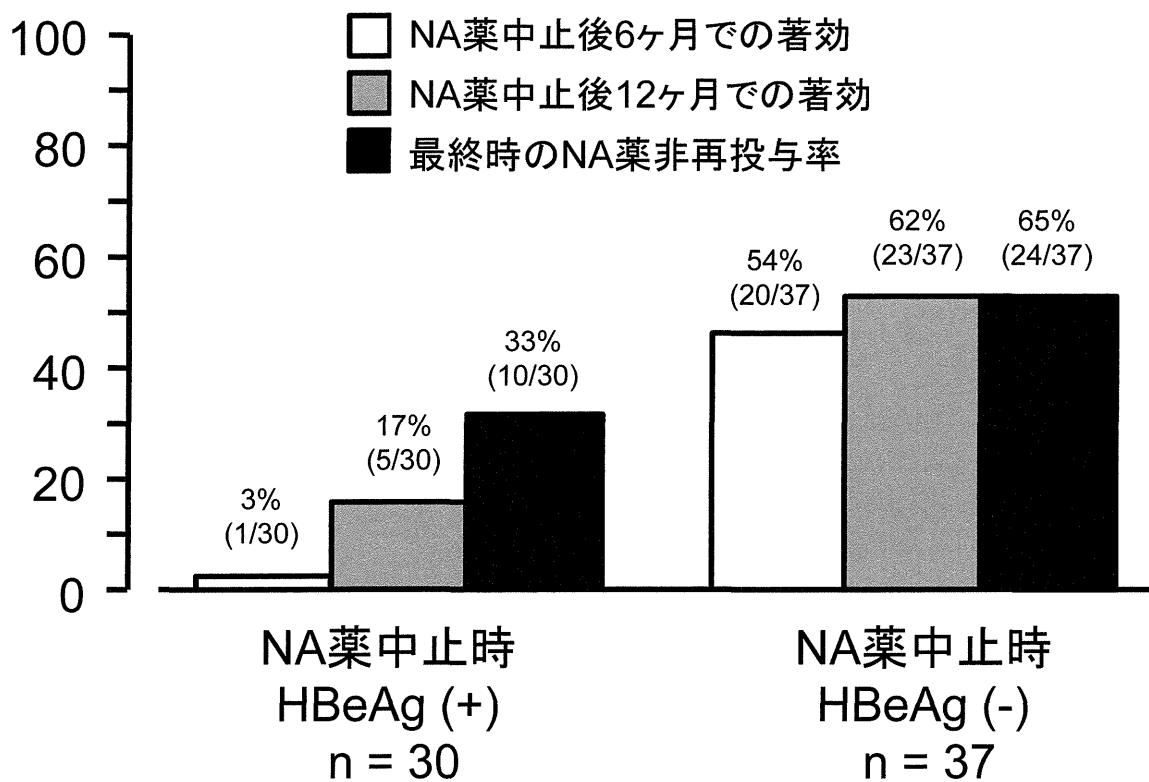


図4 NA薬中止時のHBs抗原の有無別にみた治療効果



表3 NA薬中止後12か月目での著効例と非著効例の背景因子の比較 (NA薬中止時HBe抗原陰性の37例での検討)

	著効/NA薬中止12ヶ月 (n = 23)	非著効/NA薬中止12ヶ月 (n = 14)	P
性別(男性%)	87% (20/23)	79% (11/14)	0.653
NA薬開始時年齢(歳) *	35 (21 - 57)	33 (24-56)	0.650
NA薬中止時年齢(歳) *	40 (22 - 62)	35 (29-43)	0.889
NA薬投与期間(月) *	43 (5 - 121)	13 (4-72)	0.017
NA薬中止後観察期間(月) *	34 (9 - 107)	70 (15-110)	0.790
Genotype(B:C:ND)	2 : 17 : 4	2 : 11 : 1	0.621
NA薬開始時所見			
HBeAg(陽性%)	39% (9/23)	57% (8/14)	0.328
HBV DNA(log copies/ml) *	7.5 (<2.1 - >9.0)	7.4 (<2.1 - >9.0)	0.739
HBs抗原量(log IU/mL) *	2.7 (1.8 - 4.9)	3.5 (2.5 - 4.0)	0.394
HBcr抗原量(log U/mL) *	6.9 (3.1 - >6.8)	6.1 (<3.0 - >6.8)	0.564
ALT値(IU/L)	204 (32 - 2274)	193 (22 - 1044)	0.814
NA薬中止時所見			
HBeAg(陽性%)	0%	0%	1.000
HBV DNA(log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 3.9)	<2.1 (neg. - 2.3)	0.243
HBs抗原量(log IU/mL) *	3.3 (1.2 - 4.3)	3.0 (2.0 - 3.7)	0.477
HBcr抗原量(log U/mL) *	3.3 (<3.0 - 5.3)	5.0 (<3.0 - 5.8)	0.019
ALT値(IU/L) *	25 (12 - 82)	34 (21 - 103)	0.040

\* データは中央値(範囲)で表示

表4 NA薬中止後12か月目での著効と関連する因子の多変量解析  
(NA薬中止時HBe抗原陰性症例での検討)

因子	OR	95% CI	P
NA薬中止時HBcr抗原量 >4.4 log U/ml	8.0	1.2 - 52.2	0.03

表5 NA薬中止後12か月目での著効例と非著効例の背景因子の比較(NA薬中止時HBe抗原陽性の30例での検討)

	著効/NA薬中止12ヶ月 (total n = 5)	非著効/NA薬中止12ヶ月 (total n = 25)	P
性別(男性%)	40% (2/5)	76% (19/25)	0.143
NA薬開始時年齢(歳) *	34 (28 - 42)	34 (23 - 56)	0.978
NA薬中止時年齢(歳) *	35 (29 - 43)	35 (24 - 58)	0.889
NA薬投与期間(月) *	5 (5 - 6)	5 (5 - 24)	0.430
NA薬中止後観察期間(月) *	68 (52 - 86)	53 (13 - 117)	0.232
Genotype(B: C: ND)	0 : 3 : 2	0 : 16 : 9	1.000
NA薬開始時所見			
HBeAg(陽性%)	100% (5/5)	100% (25/25)	1.000
HBV DNA(log copies/ml) *	8.4 (7.4 - 8.7)	8.4 (5.4 - >9.0)	0.941
HBs抗原量(log IU/mL) *		3.9 (1.8 - 4.9)	
HBcr抗原量(log U/mL) *		>6.8 (6.1 - >6.8)	
ALT値(IU/L)	258 (137 - 719)	171 (46 - 1105)	0.419
NA薬中止時所見			
HBeAg(陽性%)	100%	100%	1.000
HBV DNA(log copies/ml) *	<2.1 (<2.1 - <2.1)	<2.1 (neg. - 6.0)	0.297
HBs抗原量(log IU/mL) *	3.2 (1.5 - 4.2)	3.7 (1.7 - 4.9)	0.541
HBcr抗原量(log U/mL) *	6.1 (5.9 - 6.3)	6.2 (5.1 - >6.8)	0.613
ALT値(IU/L) *	26 (12 - 43)	30 (14 - 111)	0.506

\* データは中央値(範囲)で表示

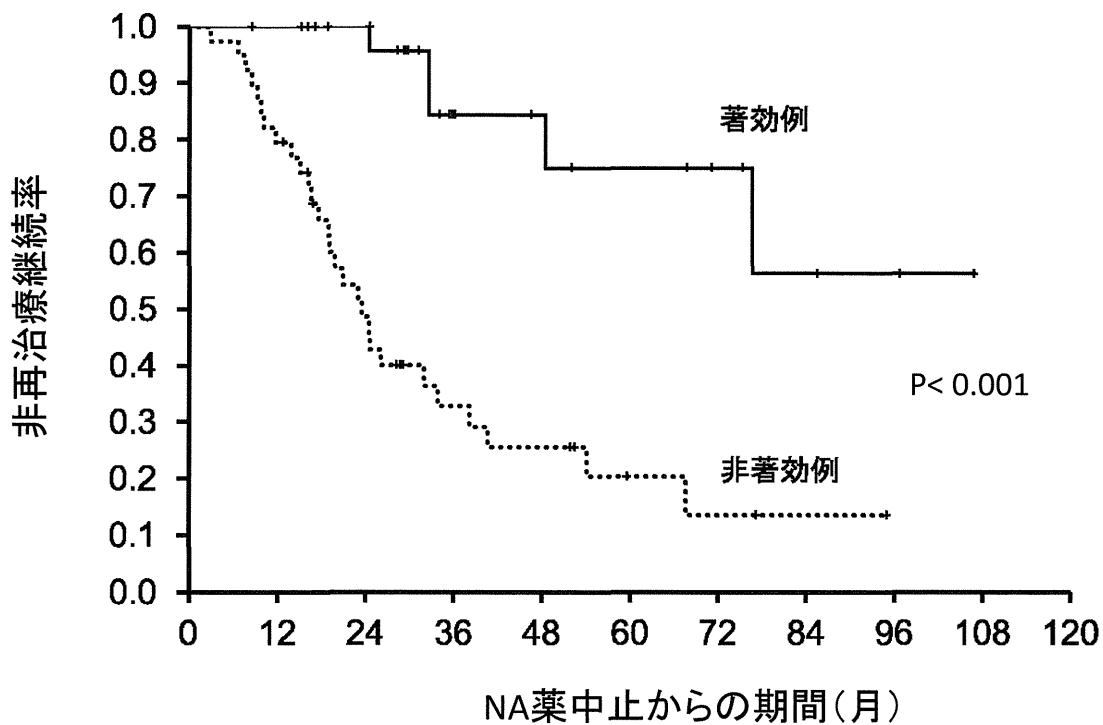


図5 NA薬非再治療継続率の推移。NA薬中止後12ヶ月の著効例 vs. 非著効例

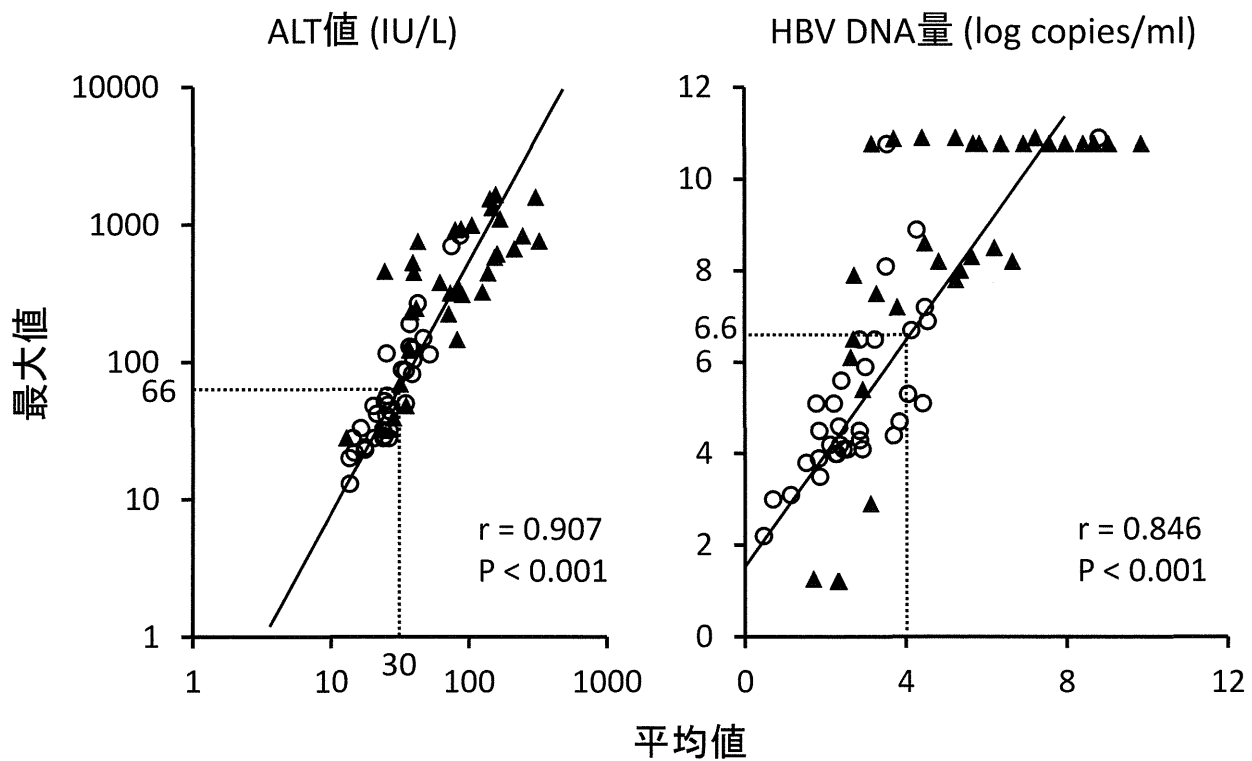


図6 NA薬中止後のALT値およびHBV DNA量の平均値と最大値の相関  
○：再治療なし      ▲：再治療あり



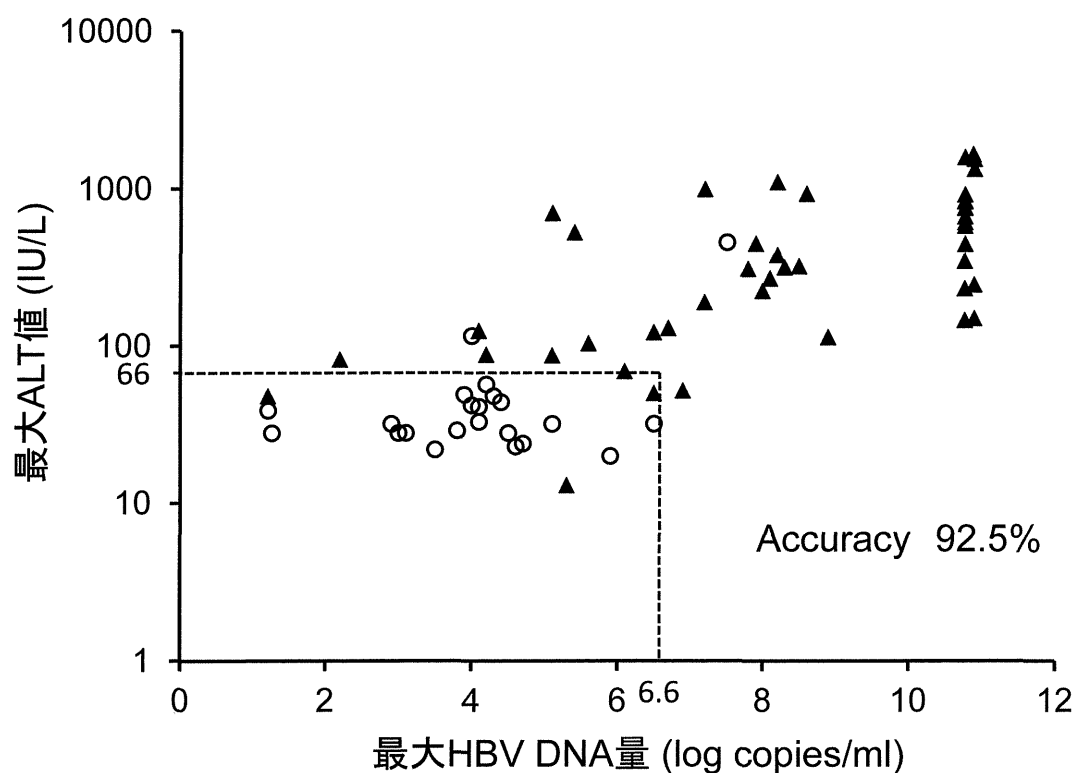


図7 NA薬中止後のALT値およびHBV DNA量の最高値からみた著効例と非著効例の分布  
 ○: 平均ALT<30 IU/L and 平均DNA< 4.0 log copies/ml    ▲: 左記以外。

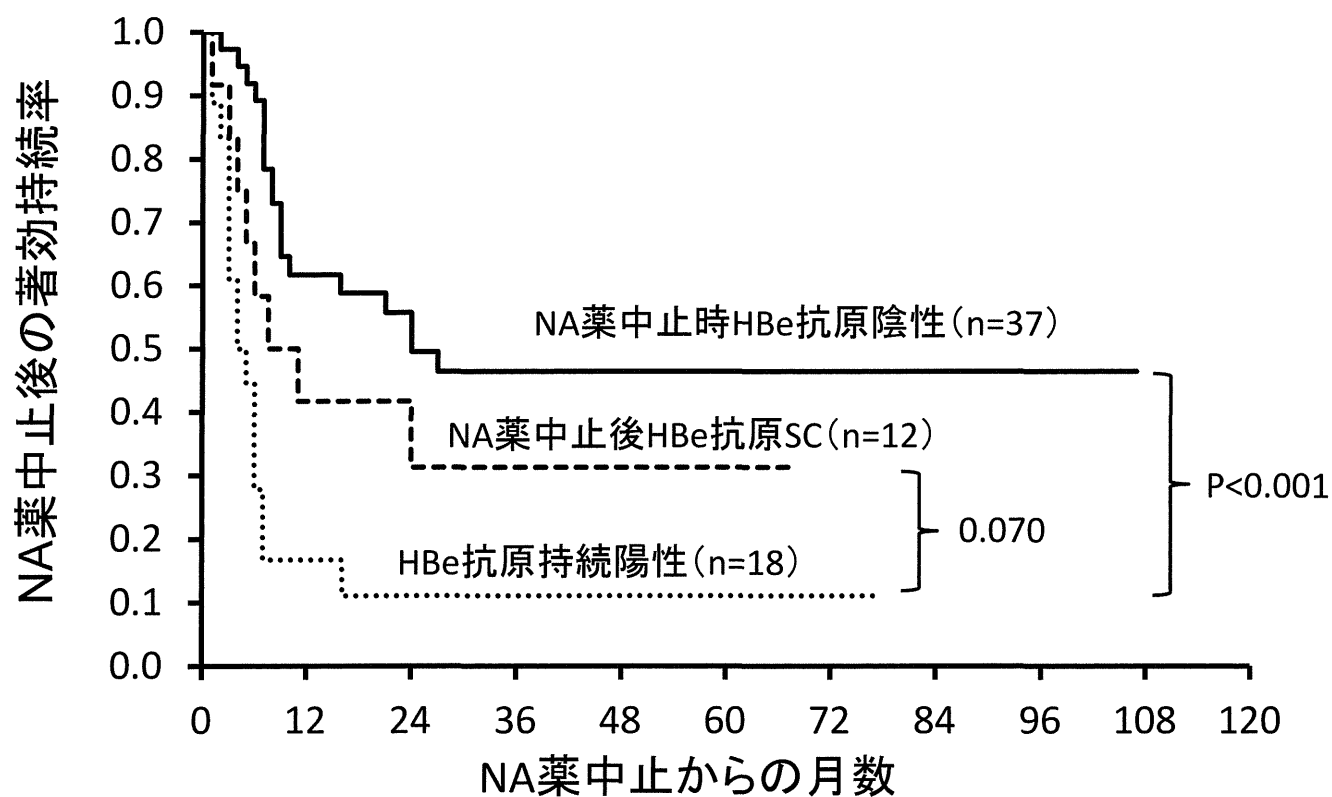


図8 NA薬中止後の著効持続率の推移

## 臨床研究実施計画書

B 型慢性肝炎の治療における、核酸アナログ中止時の PEG-IFN  $\alpha$  2a 投与に関する有効性の検討

## I. 臨床試験の目的・背景

### 1. 目的

B 型慢性肝炎の核酸アナログ治療における中止時に PEG-IFN $\alpha$  2a 療法を行うことの有効性と安全性を同薬中止後の肝炎再燃に関して検討する。

### 2. 背景

B 型肝炎は B 型肝炎ウイルス(HBV)の感染により惹起される疾患で、肝炎が長期に持続すると肝硬変へ進展し肝発癌が高率となる。このため、活動性・進行性の病態を示す患者では積極的な抗ウイルス療法が行われる。B 型肝炎の抗ウイルス薬としてはインターフェロン(IFN)と核酸アナログ(ラミブジン:LAM、アデホビル:ADV、エンテカビル:ETV、など)が使用されている。IFN は治療期間が限られるため有効例では治療後 drug free となるが、有効例が一部に限られる点が問題である。これに対し、核酸アナログは経口薬で副作用が少なく効果も安定しているため広く使用されている。

核酸アナログはHBVの増殖を強力に抑制するが排除はできないため、中止後の肝炎再燃が問題点として残されている。一旦投与を開始すると治療中止が難しく、治療期間が長期におよぶ傾向があるため、中止に関する指針が、厚生労働省班研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」において検討された。ここでは、核酸アナログ中止後6カ月以上経過観察され、各種測定結果が揃った126例を対象に検討が行われた<sup>1)</sup>。この結果、まず、中止時HBV DNA量が3.0 log copies/ml以上、またはHBe抗原陽性の症例は高率に肝炎が再燃するため中止対象外と判断された。これ以外の症例では、核酸アナログ投与期間、中止時HBs抗原量、中止時HBcr抗原量が中止後の肝炎再燃と関連する有意な因子であった。さらに、HBs抗原量とHBcr抗原量をスコア化することにより、中止例を低リスク群(10~20%再燃)、中リスク群(50%程度再燃)、高リスク群(80~90%再燃)の3群に分けることが可能であった。

2011年9月、PEG-IFN $\alpha$ 2a が HBe 抗原陽性ならびに陰性の B 型慢性活動性肝炎に保険適応となり、従来型 IFN と比較して、投与回数が少なく(週 1 回)、長期投与(48 週間)が可能となったことにより、利便性と有効性の向上が期待されている。そして、従来型 IFN で効果のなかった 35 歳以上の HBe 抗原陽性例にも、効果を発揮している。<sup>2)</sup>

作用機序の異なる核酸アナログと IFN を併用することは、お互いの短所を補いかつ相乗効果が得られるという期待により、多くの臨床試験が行われている<sup>3)</sup>。2001 年、Serfaty らは LAM / IFN sequential therapy (IFN に先立ち 5 ヶ月前後 LAM を投与、その後 1 ヶ月間 IFN と LAM を併用したのち、最後に IFN を単独で 6 ヶ月間追加投与する)を考案し、HBe 抗原陽性 11 例中 5 例(45%)にセロコンバージョンが得られたと報告した<sup>4)</sup>。しかし、その後の報告では必ずしも良好な治療成績は得られておらず、有効性が期待される対象の選択が必要と考えられている。

今回我々は、B 型慢性肝炎の核酸アナログ治療における同薬の中止例を対象に、中止後の肝炎非再燃率の向上を目指し、中止時に PEG-IFN $\alpha$  2a 療法を行うことの有効性と安全性を検討する。さらに、本研究では、対象症例を単純中止基準の再燃予測率で層別化し、その効果を比較検討する。また、PEG-IFN $\alpha$  2a 療法の投与方法を、核酸アナログ中止直後から開始する方法と、肝炎再燃後に開始する方法の有効性を比較検討する。



## II. 対象患者

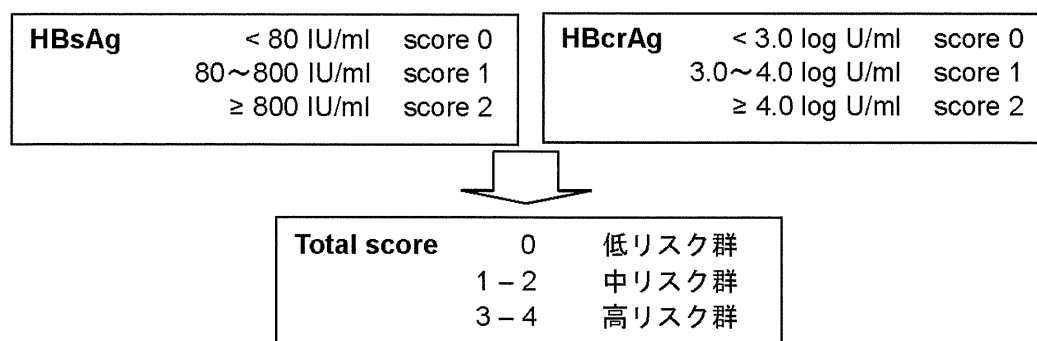
### 1. 選択基準

B型慢性活動性肝炎の核酸アナログ治療例で、同薬の中止を考慮している患者のうち、以下の基準を満たし、かつ除外基準に該当しないものとする。また、後述する核酸アナログ中止条件の低リスク群、中リスク群、高リスク群を評価した上でエントリーを行う。

- 1) 核酸アナログ薬投与開始後2年以上経過している。
- 2) 血中HBe抗原陰性かつ血中HBV DNA量が3.0 log copies/ml未満(リアルタイムPCR法でHBV DNA陰性が望ましい)である。
- 3) 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。(F2まで)
- 4) 中止による肝炎再燃の危険性を患者またはその家族が十分理解しており、さらに、中止後の経過観察が可能である。
- 5) 本試験の参加にあたり、十分な説明を受けた後、十分な理解の上、文書による患者本人の自由意思による同意が得られた患者である。

〈核酸アナログの中止条件〉

核酸アナログ中止4週間前に測定したHBs抗原量とHBcr抗原量をスコア化し、合計スコアが0点を低リスク群、1～2点を中リスク群、3～4点を高リスク群として分類する。



### 2. 除外基準

- ① 重篤な肝障害(総ビリルビン $\geq$ 2.0mg/dL、プロトロンビン時間 $<$ 60%、アルブミン $<$ 3.6 g/dLのうち、2項目以上に抵触する)患者
- ② 自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患患者、肝硬変または肝不全を伴う患者
- ③ 重篤な合併症を有する患者、特に骨髄機能、腎機能、心機能、呼吸機能が十分に保たれていない患者
- ④ 妊娠している可能性のある女性、妊婦、授乳婦。
- ⑤ 間質性肺炎の既往歴のある患者
- ⑥ ペグインターフェロン $\alpha$ -2aまたは他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ 重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴の

ある患者

⑧ その他、試験担当医師が本試験への参加が不適当と判断した患者

### III. 薬剤の概要

・エンテカビル (Entecavir)

商品名 : バラクルード®錠 0.5mg

発売元 : ブリストル・マイヤーズ株式会社

・アデホビル (Adefovir)

商品名 : ヘプセラ®錠 10mg

発売元 : グラクソ・スミスクライン

・ラミブジン (Lamivudine)

商品名 : ゼフィックス®錠 100mg

発売元 : グラクソ・スミスクライン

・ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a (PEG-IFN $\alpha$ 2a)

商品名 : ペガシス®皮下注 90 $\mu$ g / 180 $\mu$ g

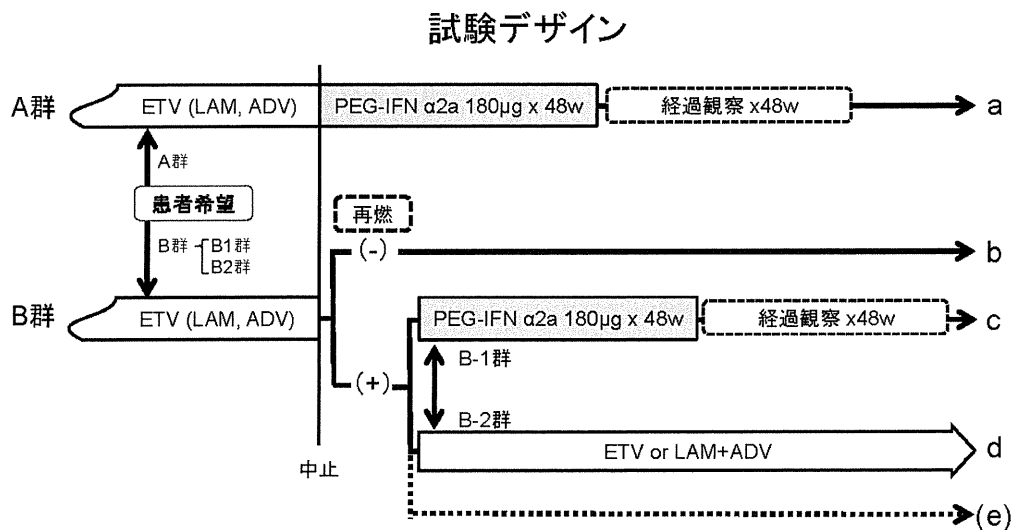
発売元 : 中外製薬株式会社

### IV. 試験方法

#### 1. 試験デザイン

薬剤投与方法による分類: 「オープン試験」

試験内容による分類: 「探索的試験」



核酸アナログ中止の対象患者について、患者の希望により A 群か B 群を選択する。さらに、B 群の場合は B1 群か B2 群かを選択する。A 群では核酸アナログ中止時から PEG-IFN  $\alpha$  2a 180  $\mu$ g の 48 週間投与を行う。これに対し、B 群では核酸アナログ中止後に再燃(下記基準参照)がみられる場合のみ抗ウイルス療法を行う。抗ウイルス療法の選択は B1 群が PEG-IFN  $\alpha$  2a 180  $\mu$ g の 48 週間投与、B2 群が核酸アナログ薬投与となる。核酸アナログ中止後に再燃がない場合はそのまま経過観察を行う。

PEG-IFN  $\alpha$  2a 療法終了後の経過観察は 48 週間行う。基本的に核酸アナログ薬の再投与は行わないが、患者に不利益をもたらすと考えられる場合は主治医の判断により同薬を再投与する。

#### 【再燃の基準】

核酸アナログ中止後、HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上もしくは ALT が 80 IU/L 以上に上昇する場合を再燃と定義し、PEG-IFN  $\alpha$  2a または核酸アナログによる治療を行う。

#### 2. 登録方式、割付方法

##### 中央登録方式

試験担当医師は、登録手順に従って症例登録票を記載し、兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 (TEL:0798-45-6472 / FAX:0798-45-6474) ヘファクシミリで登録する。

#### 3. 投与方法、投与量、投与期間

- ・エンテカビル:0.5mg を 1 日空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に経口投与する。
- ・アデホビル:10mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ・ラミブジン: 100mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ・ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a: 1 回 180 $\mu$ g を週 1 回皮下に投与する。

#### 4. ペグインターフェロン $\alpha$ -2a 群の減量・中止基準

好中球数、血小板数の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整する。但し、下記基準に達していなくても、他の有害事象等を考慮し、主治医の判断で減量・休業・中止することを可とする。

#### 【減量・中止基準】

検査項目	数 値	ペグインターフェロンアルファ 2a
白血球数	750 /mm <sup>3</sup> 未満	半量に減量
	500 /mm <sup>3</sup> 未満	中止
血小板数	50,000 /mm <sup>3</sup> 未満	半量に減量
	25,000 /mm <sup>3</sup> 未満	中止
ヘモグロビン量	8.5 g/dl 未満	中止