

5. 検査内容、検査スケジュール

1) 患者背景 : 核酸アナログ中止時に以下の患者背景を調査する。

患者名(イニシャル)、性別、生年月日、年齢、身長、体重、アレルギー素因、同意に関する事項、受診区分、カルテ番号、診断名、既往歴、合併症、肝疾患の家族歴、組織診断日、組織診断名、前治療歴 等

2) 経過調査 : 下記の項目について、スケジュール表に従って観察、調査票に記載する。

【A 群での検査スケジュール】

	核酸アナログ投与前	核酸アナログ中止4週間前	核酸アナログ中止ベガシス投与開始時	ベガシス投与中(週)								投与終了後(週)		
				4	8	12	16	20	24	36	48	24	48	
HBe抗原量	(○)	○								(○)		(○)	(○)	(○)
HBe抗原	○	○	○			○				○		○	○	○
HBe抗体	○	○	○			○				○		○	○	○
HBV DNA定量 (TaqMan-PCR)	○	○	○	以後4週毎に測定										
HBcr抗原量	(○)	○								(○)		(○)	(○)	(○)
血液生化学検査*1	○	○	○	以後4週毎に測定										
血液学的検査*2	○	○	○	投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後6週間までは毎週、その後は4週間に1回以上										
保存血清*3	(◎)	(◎)	◎			◎				◎	◎	◎	◎	◎
有害事象の調査				随時										

- ・生化学的検査*1: AST、ALT、 γ -GTP、ALP、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、BUN、血糖
- ・血液学的検査*2: 白血球数、好中球数(白血球分画)、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン量
- ・保存血清(3 ml)*3: 特殊検査の測定を中央施設にて行う。
- ・(○): 検査可能な施設では測定。検査不能な施設では、保存血清を用いて中央施設にて一括測定する。
- ・HBV genotype : 未測定の場合は各施設で測定する。
- ・肝生検 : 必要に応じて行う。可能な症例では肝細胞中のHBV cccDNA量を測定する。
- ・IL28B SNP、全ゲノム関連研究(GWAS) : 参加可能な施設ではゲノム解析に必要な検体を採取し中央施設に送付する。ただし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い所定の手続きを行う。

【B 群での検査スケジュール】

	核酸アナログ開始時	核酸アナログ中止4週前	核酸アナログ中止時	再燃までの経過観察中	再燃後薬剤投与開始時*	ペガシス投与中(週)								投与終了後(週)	
						4	8	12	16	20	24	36	48	24	48
						核酸アナログ投与中(週)									
						4	8	12	16	20	24	36	48	72	96
HBs抗原量	(○)	○			(○)						(○)		(○)	(○)	(○)
HBs抗原	○	○	○	12週毎	○			○			○	○	○	○	○
HBs抗体	○	○	○	12週毎	○			○			○	○	○	○	○
HBV DNA定量 (TaqMan-PCR)	○	○	○	4週毎	○	以後4週毎に測定									
HBcr抗原量	(○)	○			(○)						(○)		(○)	(○)	(○)
血液生化学検査*1	○	○	○	4週毎	○	以後4週毎に測定									
血液学的検査*2	○	○	○	4週毎	○	以後4週毎に測定									
保存血清*3	(◎)	◎	◎	12週毎	◎			◎			◎	◎	◎	◎	◎
有害事象の調査						随時									

* ペガシス or 核酸アナログ

- ・生化学的検査*1: AST、ALT、 γ -GTP、ALP、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、BUN、血糖
- ・血液学的検査*2: 白血球数、好中球数(白血球分画)、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン量
- ・保存血清(3 ml)*3: 特殊検査の測定を中央施設にて行う。
- ・(○): 検査可能な施設では測定。検査不能な施設では、保存血清を用いて中央施設にて一括測定する。
- ・HBV genotype : 未測定の場合は各施設で測定する。
- ・肝生検 : 必要に応じて行う。可能な症例では肝細胞中のHBV cccDNA量を測定する。
- ・IL28B SNP、全ゲノム関連研究(GWAS) : 参加可能な施設ではゲノム解析に必要な検体を採取し中央施設に送付する。ただし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い所定の手続きを行う。
- ・核酸アナログ中止後、抗ウイルス療法を行わない症例は中止後 96 週までを観察期間とし、その後は任意で経過観察を行う。

6. 中止・脱落基準

① 中止の条件

研究責任(分担)医師は、以下に該当する場合、直ちに試験を中止し適切な処置を行うとともに、中止時期、中止理由、処置、その後の経過、転帰などを調査票に記載する。

- 1) 有害事象が発現し、投与継続が困難であると判断された場合
- 2) 病勢の明らかな進行が認められた場合

- 3) 被験者本人または代理人、親権者が投与の中止を希望した場合
- 4) 何らかの理由により来院しなくなった場合
- 5) その他、試験責任(分担)医師の医学的判断により中止の必要性を認めた場合

② 脱落・中止例の取扱い

脱落・中止例の評価については、脱落・中止時点で可能な限り評価するものとする。副作用や臨床検査値異常の発現による中止例については、中止後の追跡調査の内容およびその結果を調査票に記載する。

③ 来院しない患者の追跡調査

予定来院日に来院せず、薬剤の投与が出来なくなった患者については、その理由とその経過(健在か否か等)について患者のプライバシーを考慮して可能な限り調査を行う。

7. 併用・支持療法

- ① 期間中に、他のインターフェロン製剤を含む抗ウイルス剤、免疫調節剤、免疫賦活剤、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチンを主成分とする注射用製剤、小柴胡湯の併用は禁止する。
- ② 開発段階にある治験薬剤の併用は禁止する。
- ③ 上記併用禁止薬剤以外で、本剤投与開始前より使用されているものについては、本剤投与期間中、条件を一定とする限り併用して差し支えない。
- ④ 解熱剤は必要のあるときには使用してもよい。
- ⑤ シクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤を含め、腎機能を低下させる薬剤や尿細管分泌により排泄される薬剤の併用は注意すること。
- ⑥ 試験薬剤以外の薬剤を併用した場合は、薬剤名・投与量・投与期間を調査票に記入する。

8. 予測される有害事象と緊急時の報告方法

(1) 予測される有害事象

・エンテカビル(バラクルード®)錠 0.5mg

国内で実施した臨床試験において、本剤 0.1mg(承認外用量)、0.5mg を1日1回投与されたヌクレオシド類縁体未治療の患者 134 例中 17.2%に中等度以上の副作用が認められた。主な副作用は頭痛(5.2%)、下痢(2.2%)、鼻咽頭炎(1.5%)等であった。また、副作用としての臨床検査値の異常は、15.7%に認められ、主なものは、リパーゼ増加(6.0%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ブドウ糖増加(3.0%)、AST(GOT)上昇(2.2%)、血中ビリルビン増加(1.5%)、血中アミラーゼ増加(1.5%)、尿中蛋白陽性(1.5%)等であった。

また、重大な副作用として、投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシスがある。

・アデホビル(ヘプセラ®)錠 10mg

ラミブジンとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、4例(11.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は悪心1例(2.8%)、背部痛1例(2.8%)、β-N アセチル D グ

ルコサミニダーゼ増加1例(2.8%)、AI-P 増加1例(2.8%)であった(承認時)。承認時までの調査症例 36 例のうち長期(最長 92 週)に投与された 34 例中、カルニチン減少、尿中 β 2ミクログロブリン増加、クレアチニン増加の各1例(2.9%)が報告された。本剤単独投与における承認時までの調査症例 52 例中、4例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は動悸、胃炎、発疹、貧血、鉄欠乏性貧血各1例(1.9%)であった(承認時)。

・ラミブジン(ゼフィックス®)錠 100mg

B 型慢性肝炎を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例 393 例中、主な副作用は、頭痛 67 例(17.0%)、怠感 24 例(6.1%)であった(B 型慢性肝炎に対する本剤単独投与承認時)B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変を対象としたアデホビル ピボキシルとの併用における承認時までの調査症例 36 例中、1 例(2.8%)に臨床検査値異常を含む副作用として、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が報告された(アデホビル ピボキシルとの併用投与承認時)。

・ペグインターフェロン α -2a (ペガシス®)皮下注 90 μ g・180 μ g

国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 225 例全例に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 161 件(71.6%)、頭痛 147 件(65.3%)、倦怠感 142 件(63.1%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 191 件(84.9%)、白血球減少 149 件(66.2%)、ALT (GPT)増加 115 件(51.1%)等であった。

また、重大な副作用として、間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難、うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ l 未満)、血小板減少

(50,000/ μ l 未満)、貧血、赤芽球癆、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、肝炎の増悪、肝機能障害、自己免疫現象、心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、敗血症、脳出血、脳梗塞、肺塞栓症、意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)、糖尿病、甲状腺機能異常、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑、乾癬、急性腎不全、ネフローゼ症候群、消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、ショック、網膜症がある。

(2)緊急時の報告方法

重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合、研究責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに、速やかに当該部署に報告する。

9. 評価項目及びその基準

①有効性

・主要評価項目:治療終了後の臨床的安定化率

- i 著効:一過性の HBV DNA や ALT 値の上昇にかかわらず、治療終了後 24 週または 48 週で、HBV DNA<4.0log copies/ml かつ ALT<30 IU/L となり臨床的に安定化する症例
- ii 有効:一過性の HBV DNA や ALT 値の上昇にかかわらず、治療終了後 48 週で核酸アナログ薬の再投与を必要としない症例。

・副次的評価項目:臨床的安定化と関連する因子

- i HBs 抗原量
 - ii HBcr 抗原量
 - iii HBe 抗原/HBe 抗体
 - iv HBV genotype
 - v PC/CP 変異
 - vi IL-28B SNP
 - vii HBV RNA 量、その他(測定可能な場合)
 - viii 臨床的背景因子、その他
- ・副次的評価項目: PEG-IFN の開始時期による治療効果の比較(A 群 vs. B1 群)

② 概括安全度

担当医師が、投与終了後 24 週までの副作用、随伴症状、臨床検査値異常を勘案して下記の 5 段階で評価する。

- 1) 副作用なし。 2) 副作用が認められたが、投与継続可能であった。
- 3) 副作用のため休薬、減量が必要であった。 4) 副作用のため投与を中止した。
- 5) 判定不能

10. 解析方法

調査票に記載もれないことを確認後、目的に応じた検定を行い有意差の有無を検討する。p 値が 5%未満を有意差ありとする。本試験データについては、下記の定義のように解析、評価を行うこととする。

解析対象集団	定義	解析
最大の解析対象集団 「有効性の ITT ¹⁾ 」	同意取得後、登録された全例。ただし、投与が 1 回もされてない症例は除く	背景、有効性、安全性
実施計画書に適合した集団 「有効性の PPS ²⁾ 」	最低限の試験規定を完了しており、主要変数の測定値が利用可能な状態で、有効性に関わる重大な試験実施計画書違反*がない症例	背景、有効性、安全性
安全性解析対象集団	投与が行われ、投与後の安全性の評価が一つでも行われている全例	背景、安全性

1): Intention-To-Treat, 2): Per Protocol Set

*: 試験実施計画書違反とは下記のような症例であることとする。

- ・ 投与開始後の ALT、HBV-DNA 量、HBe 抗原及び HBe 抗体、HBs 抗原の測定結果が全く得られていない症例

11. 研究予定期間

症例集積期間: 2011 年 12 月 ~ 2014 年 4 月

症例追跡期間: 2011 年 12 月 ~ 2015 年 11 月

12. 研究予定症例数とその設定根拠

研究予定症例数:100 例

設定根拠: 探索的試験であり、サンプルサイズを求める参考となるデータがないため実施可能な症例数を設定した。

13. 研究責任者・実施分担者

研究責任者:○○○○○○

住所:○○○○○○

電話番号:○○○○○○ FAX 番号:○○○○○○

実施分担者:○○○○○○

14. 多施設共同臨床試験事務局

責任者 : 西口修平

所属・職名 : 兵庫医科大学 肝胆膵科・主任教授

住所 : 兵庫県西宮市武庫川町1番1号

電話番号 : 0798-45-6472

15. 多施設共同臨床試験代表者

代表者 : 田中榮司

所属・職名 : 信州大学医学部附属病院 消化器内科・教授

住所 : 長野県松本市旭市 3-1-1

電話番号 : 0263-37-2632

V. 研究における医学倫理的配慮について

1. 研究の安全性に対する配慮の方法

試験期間中に、重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合、研究責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに、速やかに当該部署に報告する。

2. 被験者に説明し同意を得る書類

別紙添付する

3. 研究対象となる個人の人権の擁護方法

本臨床研究はヘルシンキ宣言(世界医師会)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)を遵守して施行される。担当医師は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で患者本人の同意を得る。研究に参加するか否かは被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

4. 試験の費用負担

本試験にかかる費用は、診察や検査を含めて、健康保険で支払われる。試験に参加されたことによる特別な費用の負担増はない。また、謝礼は行われない。

5. 健康被害に対する補償

試験担当医師にて試験薬との因果関係を否定できないと判断される健康被害に対する補償については、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)への給付請求により賄われる。賠償責任に至った場合には、病院並びに医師個人が加入している医師賠償責任保険の範囲内にて対応することになる。

6. 研究成果の帰属と結果の公表

学会および論文にて発表を行う。

7. 研究者の利益相反状態についての申告

本研究の研究責任者および実施分担者における利益相反状態については、信州大学利益相反マネジメント委員会の審査結果に基づき、必要な措置を講じた上で研究を実施する。

8. 倫理委員会の承認

本研究は、信州大学倫理委員会の承認を得て実施する。

VI. 参考資料、文献等

- 1) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, et al.: Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *HepatoI Res* (in press)
- 2) 林紀夫、清澤研道、坪内博仁、岡上武、熊田博光;天然型 IFN アルファを対照とした HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者におけるペグインターフェロンアルファ-2a の有効性及び安全性の検討. *肝臓* 52; A178: 2011
- 3) 榎本 大、田守 昭博、西口 修平、河田 則文: 核酸アナログ/IFN sequential 治療の有用性とその限界. *日本消化器病学会雑誌* 108; 215-22: 2011.
- 4) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology* 34; 573-7: 2001.

Ⅱ. 分担研究報告書

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）

分担研究報告書

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～

研究分担者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学 教授

研究協力者 新海 登 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 臨床研究医

研究要旨：B型慢性肝炎患者における核酸アナログ(NA)中止症例の検討をした。

観察期間はNA中止後再燃例 87ヶ月(23～121)、非再燃例 55ヶ月(6～121)と長期に観察した。2010年の厚労省研究班によりHBcrAgとHBsAgとを用いた核酸アナログの中止の指標を用いて検討すると中止基準の2群以下の状態になれば、NA中止後非再燃が期待できた(中止時のgroupは再燃例では(group2:3例、3:15例)は非再燃例(group1:2例、2:10例、3:2例))。

NA投与前のCP変異PC変異とNA中止後の肝炎再燃との関連は、再燃例においてCP/PCダブル変異が多かった(肝炎50% vs. 非再燃22%)。また、NA中止後の肝炎再燃例におけるNA投与前のCP変異PC変異とHBV DNAの関係をみると、CP変異 and/or PC変異例ではNA中止後のHBV DNAの立ち上がりが急峻であった。CP変異 and/or PC変異の症例においてはNA中止後の再燃が早期に起こる可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまでに我々は核酸アナログの中止後の肝炎再燃の予測にHBcrAgが有用であることを報告した(Hepatol Res. 2006)。その後、厚労省研究班によりHBcrAgとHBsAgとを用いた核酸アナログの中止の指標が2010年に報告された。

また、以前よりB型肝炎ウイルス変異と病態との関連については様々な報告が有る。

今回、NA投与前のCP変異PC変異とNA中止後の肝炎再燃との関連を検討した。

B. 研究方法

当院でHBe抗原が陰性化し、HBV DNAがTMA, アンプリコア、リアルタイムPCRのいずれかで6ヶ月以上検出感度未満になり核酸アナログ投与を中止した、B型慢性肝炎患者24人のべ31人(再燃例のべ18例 非再燃例13例)、(男性17例 女性7例: HBV genotype A 2例 Bj 2例 C 18例 未測定2例: プレコア変異(PCm)G1896A (12/23)/コアプロモ

ーター変異(PCm) (A1762T/G1764A 13/23、G1764A 2/23)、核酸アナログ(NA:LVD 22例、ETV 9例)中止時のHBVリアルタイムPCRとHBcrAg、HBsAgを測定し、研究班のHBcrAgとHBsAgのスコア化によりgroup別(group1; HBcrAg<3logIU/ml and HBsAg<1.9logIU/ml, group2; 1,3以外, group3; HBcrAg>4logIU/ml or HBsAg >2.9logIU/ml)に分けた。肝炎の再燃の定義は研究班に依った。

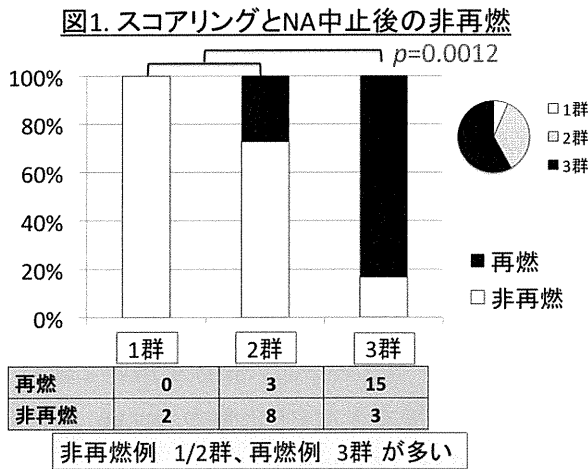
(倫理面への配慮)

なお、検体は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た上で患者の同意のもと採取した。

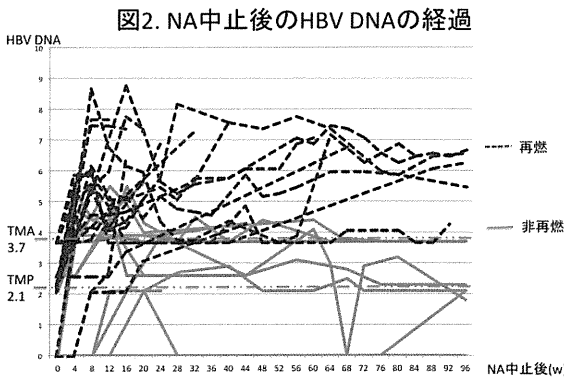
C. 研究結果

観察期間は再燃例 87ヶ月(23～121)、非再燃例 55ヶ月(6～121)であった。再燃は中止後 5ヶ月(2～140)で観察された。14/18例(78%)は1年以内の再燃であった。

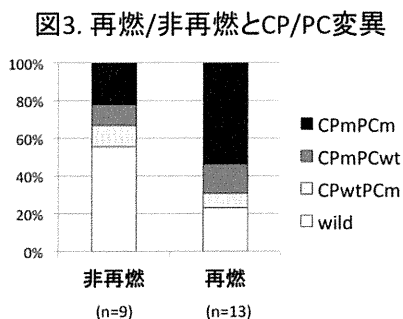
- ① 中止時のgroupは再燃例では (group2 : 3例、3 : 15例) は非再燃例 (group1 : 2例、2 : 10例、3 : 2例) であった (図1)。



- ② NA中止後のHBV DNAの経過を観察すると、再燃の多くが早期にDNA高値になり、持続する。非再燃の多くはDNAの高値が一過性でHBV DNAは5.8 log copies/ml未満であった (図2)。



- ③ NA投与前のCPm、PCmとNA中止後の肝炎再燃との関連は、再燃例においてCP/PCダブル変異が多かった (肝炎50% vs. 非再燃22%) (図3)。



- ④ NA投与前のCP変異PC変異とNA中止後の肝炎再燃と、HBcrAgを検討したところ、CP/PC変異の再燃例は中止時のHBcrAgが高かった (図4)。

図4. NA中止時のCP/PC変異とHBcrAg

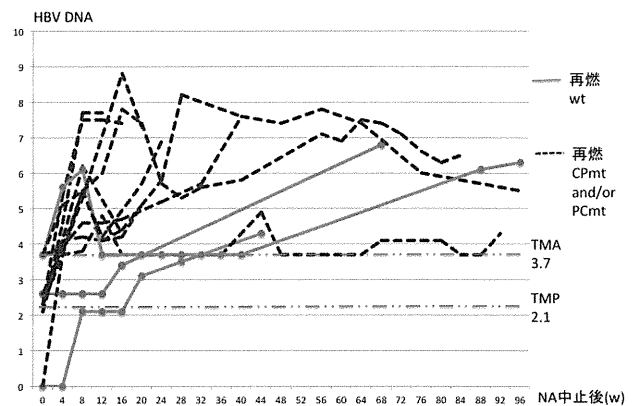
非再燃	n	HBcrAg
CPwtPCwt	5	3.36±0.58
CPwtPCmt	1	2.70
CPmtPCwt	1	3.04
CPmtPCmt	2	2.98±0.72

再燃	n	HBcrAg
CPwtPCwt	3	3.68±0.79
CPwtPCmt	1	3.08
CPmtPCwt	2	3.88±0.05
CPmtPCmt	7	4.4±0.5

CP/PC変異の再燃例はHBcrAgが高い

- ⑤ NA中止後の肝炎再燃例のNA投与前のCP変異PC変異とHBV DNAの関係をみると、CPm and/or PCm例ではNA中止後のHBV DNAの立ち上がりは急峻であった (図5)。

図5. 再燃におけるNA中止後のHBV DNAの経過とCP/PC変異



- ⑥ NA中止を複数繰り返した症例で非再燃になった3例においては中止時のgroupがgroup3 → 3 → 3 (ただしHBsAgは93IU/ml)、3 → 2、3 → 2となり再燃しなくなった。逆に再燃を繰り返した2例はgroup3 → 3 → 3、3 → 3であった
- ⑦ HBcrAgは非再燃群13例中8例は検出感度未満で推移した。

- ⑧ HBsAgは非再燃群13例中8例は検出感度未満になった。
- ⑨ 経過中に肝癌発生例は2例有り、再燃例1例はNA投与中に肝癌を認めた。非再燃例の1例はNA投与中止後12か月後に肝癌を認めたが、その後10ヶ月間非再発であった。

D. 考察

B型肝炎ウイルスの複製はCP/PC変異により亢進しており、NA中止後の肝炎再燃に寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

HBcrAgとHBsAgのスコアリングを駆使して中止基準の2群以下の状態になれば、NA中止後非再燃が期待でき、多くの症例でHBsAgやHBcrAgが検出感度未満となった。

CPmt and/or PCmtの症例においてはNA中止後の再燃が早期におこる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2012;7(9):e44743.
2. Du D, Zhu X, Kuno A, Matsuda A, Tsuruno C, Yu D, Zhang Y, Ikehara Y, Tanaka Y, Zhang X, Narimatsu H. Comparison of

Lect-Hepa and FibroScan for assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus infected patients with different ALT levels. Clin Chim Acta. 2012;413(21-22):1796-9.

3. Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. PLoS One. 2012;7(6):e38241.
4. Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Reheem HB, Khan A, Mizokami M. Multiple intra-familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in north-eastern Egypt. J Med Virol. 2012;84(4):587-95.
5. Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J, Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: In vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(2):503-6.
6. Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. Hepatol Res. 2012 in press.

1. 学会発表

1. 新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, 溝上雅史. 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～. 第 48 回日本肝臓学会総会. 平成 24 年 6 月 7 日～8 日. 石川.

2. 新海登, 松浦健太郎, 渡邊綱正, 村上周子, 宮木知克, 藤原圭, 日下部篤宣, 飯尾悦子, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 核酸アナログを投与した B 型慢性肝炎患者における interferon-inducible protein-10 値の動態. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.
3. 飯尾悦子, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. B 型肝炎既往感染患者における HBs 抗体価の性差. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.
4. 杉山真也, 田中靖人, 中西真, 溝上雅史. HBV 遺伝子型 D1 型に特異的なコアプロモーター変異 (G1757A/G1764T/C1766G) の機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 平成 24 年 11 月 13 日～15 日. 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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型慢性肝疾患に対するエンテカビル（ETV）の抗ウイルス効果ならびに発癌抑制効果について

研究分担者 平松直樹 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

研究要旨：B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療の第一選択薬であるエンテカビル（ETV）の抗ウイルス効果ならびに発癌抑制効果について検討した。対象は、ETV治療を施行したB型慢性肝疾患496例〔年齢：54.4±12.0歳、男性/女性：306/186例、血小板数：15.3±6.1×10⁴/μl、HBV-DNA量：6.7±1.4logcopies/mL（LC/mL）、HBe抗原陽性/陰性：212/256例〕を対象とした。平均観察期間は29.6±17.2ヵ月であった。

〔成績〕累積HBV-DNA陰性化（<2.6LC/mL）率は、治療開始6ヵ月/1年/2年/3年/4年：74%/90%/94%/97%/96%であった。HBV-DNA陰性化に関する因子の検討では、年齢（<50歳、p=0.021）、治療開始時のHBV-DNA量（<6.5LC/mL、p<0.001）、HBe抗原陰性（p<0.001）が有意であった。一方、ETV治療開始後の初発肝癌は396例中26例（6.6%）に認め、多変量解析において、60歳以上（p=0.010）、治療開始後のHBV-DNA量の中央値≥4LC/mL（p=0.031）が独立した発癌リスク因子であった。

〔結論〕B型慢性肝疾患に対するETV治療では、肝発癌抑制のため、早期導入ならびにHBV-DNA量の低値維持が重要であると考えられた。

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療の第一選択薬であるエンテカビル（ETV）の抗ウイルス効果ならびに発癌抑制効果について検討した。

B. 研究方法

大阪大学ならびに関連施設において、ETV治療を施行したB型慢性肝疾患496例〔年齢：54.4±12.0歳、男性/女性：306/186例、血小板数：15.3±6.1×10⁴/μl、ALT値：144.9±212.0IU/L、HBV-DNA量：6.7±1.4logcopies/mL（LC/mL）、肝線維化進展F0/1/2/3/4：7/54/42/31/26例、HBe抗原陽性/陰性：212/256例、発癌歴の有/無：86/392例〕を対象とした。累積発癌率は、Kaplan-Meier法、Log-rank test、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。平均観察期間は29.6±17.2ヵ月であった。

C. 研究結果

累積HBV-DNA陰性化（<2.6LC/mL）率は、治療開始6ヵ月/1年/2年/3年/4年：74%（358/481）/90%（365/401）/94%（278/293）/97%（1183/188）/96%（79/82）であった。HBV-DNA陰性化に関する因子の検討では、年齢（<50歳、p=0.021）、治療開始時のHBV-DNA量（<6.5LC/mL、p<0.001）、HBe抗原陰性（p<0.001）が有意であった。一方、ETV治療開始後の初発肝癌は396例中26例（6.6%）に認め、多変量解析において、60歳以上（p=0.010）、治療開始後のHBV-DNA量の中央値≥4LC/mL（p=0.031）が独立した発癌リスク因子であった。

D. 考察

今回のB型慢性肝疾患コホートにおいて、ETV治療により、1年のHBV-DNA陰性化率90%と、非常に高い抗ウイルス効果が得られた。また、発癌解析では、高齢者や抗ウイルス効果が不十分な症例がリスク因子となった。今後、ETVをはじめと

する核酸アナログ製剤の早期からの導入による HBV 増殖抑制が望まれるが、核酸アナログ製剤の長期投与による安全性は確立されていない。このため、核酸アナログ製剤による長期経過良好例では、安全な中止方法を確立する必要があるものと考えられた。

3. その他：なし

E. 結論

B 型慢性肝疾患に対する ETV 治療では、肝発癌抑制のため、早期導入ならびに HBV-DNA 量の低値維持が重要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Nishida T, Hiramatsu N, Mizuki M, Nagatomo I, Kida H, Tazumi K, Shinzaki S, Miyazaki M, Yakushijin T, Tatsumi T, Iijima H, Kiso S, Kanto T, Tsujii M, Takehara T. Managing hepatitis B virus carriers with systemic chemotherapy or biologic therapy in the outpatient clinic. *Hepatol Res.* in press
- 2) Nawa T, Ishida H, Tatsumi T, Li W, Shimizu S, Kodama T, Hikita H, Hosui A, Miyagi T, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T. Interferon- α suppresses hepatitis B virus enhancer II activity via the protein kinase C pathway. *Virology.* 2012 Oct 25;432(2):452-9.

2. 学会発表：

- 1) 山田涼子、平松直樹、小瀬嗣子、原田直毅、宮崎昌典、薬師神崇行、加藤道夫、今井康陽、林英二郎、吉原治正、片山和宏、肱岡泰三、金子晃、土井喜宣、飯尾禎元、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫、竹原徹郎。“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 —多施設共同研究—” 第 16 回日本肝臓学会大会、第 54 回日本消化器病学会大会 一般演題 2012

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：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

核酸アナログに対する drug free 獲得因子の解析

研究分担者 鈴木義之 虎の門病院 肝臓科 医長

研究要旨：B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療が始まってから 10 年以上の歳月が流れ、幾多の課題に対する対処法もある程度整理されてきた。現在、第一選択になっている entecavir は 5 年を超える成績でも初回投与例の耐性ウイルス出現率は予想外に低く安全な治療としての位置を確立した。唯一残された問題は、長期投与が原則であり HBs 抗原を陰性化させる術がない本薬剤は安全に中止する基準がないことである。その中では本研究班の中止指針に従って中止を試みるのが現在頼るべき方法であると考えられる。我々は昨年度までに積極的に中止していく方法として新たにインターフェロン(IFN)をしばらく併用した後に漸次投薬を中止していく sequential 治療につき報告してきた。今年度は当初開始した 14 例全例が drug free となり多くの症例で 2 年を経過した現時点での経過と、中止後の再燃に関わる因子(特に免疫応答について)の検討を行ったので報告する。

A. 研究目的

核酸アナログ製剤が広く臨床の場で使用されるようになり B 型慢性肝疾患に対する治療は大きな変貌を遂げ、予後の向上に多大な貢献をしたことはだれもが認める事実である。厚生労働省班会議におけるガイドラインでも B 型慢性肝疾患患者の治療において核酸アナログ製剤は 35 歳以上の症例では第一選択の座を維持し続け、現在最も使用されている薬剤といえる。しかしながら長期投与が原則であり、一生涯飲み続ける可能性がある本薬剤を中止する手段や指標となる検査で確立されたものは未だ見出せていない。このため長期化する核酸アナログ治療をいかに安全かつ効率よく、中止するかを目標に新たな指針が策定されてきた。

一方で、中止を目標とした IFN を用いた Sequential 治療が試みられある程度の方向性が出てきており、昨年度までに報告してきた。しかしながら、一部に再燃をきたし、再治療を余儀なくされる症例が存在することも事実である。今年度は Sequential を行った症例の経過を検討することで、より安全に中止し得る症例を見出すことを目標とした。

B. 研究方法

当院では 2009 年 7 月より核酸アナログ製剤の

中止を目的として sequential therapy を導入している。既報の如く核酸アナログ投与中の患者に対して 1 ヶ月間 IFN を併用後、核酸アナログを中止し、その後 IFN 単独投与を 5 か月継続しすべての薬剤を中止する。本療法導入の条件は核酸アナログ投与中、HBe 抗原は陰性で、肝酵素の正常化を維持し、HBV-DNA が感度以下 (2.1log copy/ml 未満) もしくは HBcrAg が感度以下 (3.0log U/ml 未満) を達成している患者とした。これまでに 14 症例に導入し、全例が IFN 投与を終了し経過観察期間 (drug free) に入っている。本研究班の指針に従い再燃と判断された場合は同意を得た上で速やかに再治療を導入している。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得た上で臨床試験を遂行した (新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。本研究の遂行にあたっては、必要な申請を行い当院の倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

Sequential 治療導入症例の背景は表 1 に示すように男性 12 例(86%)、sequential therapy 導入のための IFN 開始時年齢 43.5 歳(34 歳~60 歳)、使用していた核酸アナログは lamivudine (LMV)10 例、entecavir (ETV)4 例、投与期間は 77.5 か月(20~123)、genotype は B が 2 例で C が 12 例であった。治療終了後の drug free 期間は中央値 30 か月(25~34)である。経過中の ALT は治療終了後に一過性に上昇する症例も認められるもののその後は沈静化するケースがほとんどであったが、その後の再燃で再治療を導入した症例が 3 例認められた。図 1 および 2 に IFN 終了後から drug free 30 か月までの HBV-DNA と ALT の経過を示した。図 2 に示すように ALT は IFN 開始後 12 か月目をピークに安定化率は低下しているが、再治療に至らなかった症例では約 3 年後には 100%安定という数字であった。一方 DNA は感度以下を維持できている症例は少なく治療域には至らないものの 2.1 から 4.0 の範囲内で変動している症例が 50%近く認められている。再治療となった 3 例の要因を解析するため経過中の TNF- α の水位を測定した結果を図 3 に示す。実線の 3 例が再治療となった症例であり、点線で示す 11 例が drug free を獲得した 11 例である。再治療となった症例は IFN 終了時より TNF- α の上昇が認められており宿主の免疫賦活が生じていることが分かる。核酸アナログや IFN による抗ウイルス療法が途切れた途端に宿主の免疫応答に switch が入り、HBV に対する攻撃が始まっている可能性が示唆される結果である。また、経過中 HBcrAg が 3.6 以下の症例からは 1 例の再燃があったものの再治療にはいたらず、再治療となった 3 例は HBcrAg が 5.9 が 1 例と 6.8< が 2 例であった。再治療となった 3 例の要因を臨床的要因(表 2)とウイルス学的要因(表 3)に分けて提示する。この 3 例は核酸アナログ治療期間が 31, 38, 55 か月と他の症例に比して短い傾向が認められ、また 3 例中 2 例は genotype B であった。昨年度も報告したように単純中止例と比較すると、再燃率、再治療率とも sequential 併用例のほうが低く有効な治療法であることが示された。

また、本療法導入後に HBs 抗原の消失が認められ、治療終了後も HBs 抗体の titer は上昇している一例を経験した。症例は 53 歳の男性、lamivudine 開始時の肝生検では F3/A2、AST/ALT は 191/254 と高値を示し、HBV-DNA も 7.5log copy/ml と高ウイルス量を示していた。投与 123 か月目に sequential therapy を開始したが、開始時の HBV-DNA は 2.9log copy/ml、HBcrAg は 3.0log U/ml 未満であり、12 週目に HBs 抗原が消失し、16 週目には HBs 抗体が出現した。

D. 考察

第一世代の核酸アナログである LMV は耐性ウイルスの出現率が高く第一選択となりえなくなっているのが現状である。我々は、かつて LMV 投与において経年的に肝生検を行いその組織学的改善度につき報告してきた。その中でも述べたように、抗ウイルス剤投与により肝炎の鎮静化を持続することができれば、肝臓の線維化についても改善が認められることを示した。

また耐性ウイルスについての問題であるが、長期化する核酸アナログ投与においては特に第一世代の LMV ではその頻度は高く年とともに増加している。このような耐性ウイルスの出現を来さないためにも核酸アナログを中止する方法が期待される場所である。これまでに我々は、過去に中止した症例の予後の検討を行い報告してきた。その結果、HBV-DNA の陰性化が得られても核酸アナログ中止により肝炎が再燃し再投与を行わざるを得ない症例が多く存在することが明らかとなった。そのため積極的な試みとして当科では、sequential therapy を開始しているが、治療終了後 2 年の経過では抗ウイルス効果の持続は十分とはいえないものの ALT 正常化率は高く、特に IFN 開始時の HBcrAg が低値であり genotype B 以外の症例においては良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。特に核酸アナログ長期投与症例においては良好な結果が得られ、drug free を獲得するための有用な治療法であることが示された。

また耐性ウイルスについての問題であるが、Tenney らは LMV 耐性ウイルス出現例に対する ETV 投与中に ETV 耐性ウイルスによる virologic

breakthrough を起こした2症例を報告し解析している。当院でも鈴木らが、パターンは違うものの同じ場所に変異をきたし breakthrough hepatitis を起こした症例から、新たな ETV 耐性ウイルスを検出し報告している。今後は LMV 耐性ウイルスに対する ETV 投与といったケースは増加することはないと思われるが、長期化する ETV 投与において更なる問題が出ないとは限らず見逃すことのできない点と思われる。

また、このような耐性ウイルスの出現を来さないためにも核酸アナログを中止する方法が期待される場所である。単純に中止した場合は核酸アナログ中止により肝炎が再燃し再投与を行わざるを得ない症例が多く存在することが明らかとなっており、指標となる検査についても、感度の点からも今後更なる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

当科で取り組んでいる drug free を目指した積極的な試みである sequential therapy の成績をまとめると、治療終了後2年の経過では抗ウイルス効果の持続は十分とはいえないものの ALT 正常化率は高く、特に核酸アナログ投与長期の症例、IFN 開始時の HBcrAg が低値の症例において良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。また、経過中の TNF- α の上昇により宿主免疫が賦活されている症例においては再投与をせざるをえなかった状況に陥っており、この3例につきさらに検討しより有効な選択基準の策定と治療法を模索していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki F et al : The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010;25(5):892-8

- 2) Hosaka T, et al. : HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. Liver Int. 2010;30(10):1461-70.

- 3) Hashimoto Y, et al : Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy Journal of Medical Virology 2010; 82(4): 684-91

2. 学会発表

- 1) パネルディスカッション6: ウイルス性肝疾患治療ガイドラインの妥当性 第96回日本消化器病学会総会 新潟 2010. 4. 23

- 2) B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療中止の検討 第46回日本肝臓学会総会 山形 2010. 5. 27

- 3) 核酸アナログ治療中止を目指した sequential therapy の有用性 第47回日本肝臓学会総会 東京 2011. 6. 2

- 4) 核酸アナログ治療における drug free 獲得因子の検討 第48回日本肝臓学会総会 金沢 2012. 6. 8

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. IFN sequential療法 14症例の背景

	核酸アナログ開始時	IFN開始時
年齢(歳)	36.5 (25-57)	43.5 (34-60)
男性	12例(85.7%)	12例(85.7%)
AST (IU/L)	97.5 (29-1356)	19.5 (15-26)
ALT (IU/L)	192 (32-2412)	16.5 (12-26)
HBs抗原陽性	3例(21.4%)	0例(0%)
HBV DNA (log copy/ml)	7.4 (3.0-8.1)	2.1> (検出せず-2.9)
HBV genotype	B; 2例(14.3%), C; 12例(85.7%)	
核酸アナログの種類	Lamivudine: 10例 Entecavir: 4例	

図1. IFN sequential療法中のHBV-DNAの安定化率

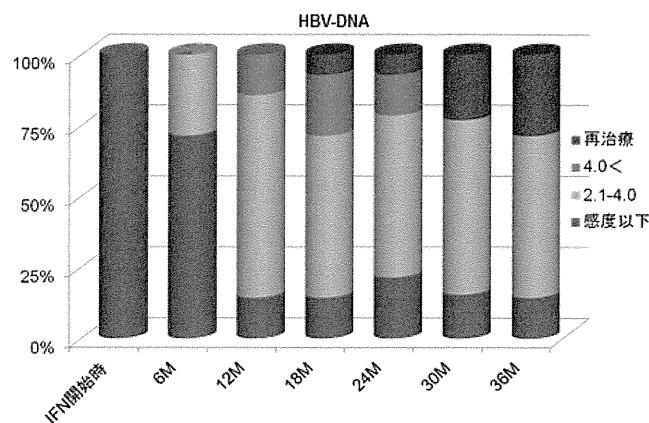


表2. 再治療に至った3例の要因

	年齢	性	NA	前治療	NA投与期間	NA開始時ALT	Drug free後のALTのピーク	休業期間
1	60	M	LMV	サレソシ	55M	105	528	19M
2	37	M	ETV	CS	31M	394	1332	20M
3	59	F	ETV	無	38M	157	118	8M
11例の中央値	43 (34-60)	M 10 F 1	L 9 E 2	IFN 9 無 2	94M (20-123)	194 (32-2412)	28 (14-125)	27M (21-33)

図2. IFN sequential療法中のALTの安定化率

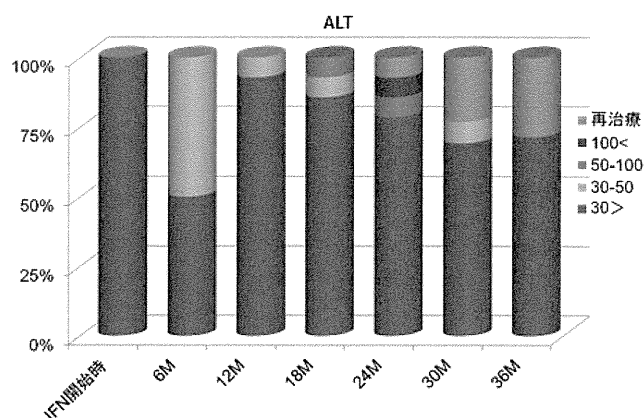
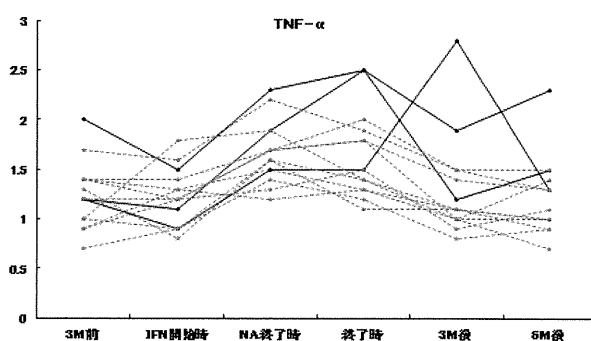


表3. 再治療に至った3例のウイルス学的要因

	Geno-type	NA開始時	NA開始時DNA	IFN開始時HBcrAg	IFN開始時HBsAg	終了時DNA	終了時HBcrAg	終了時TNFα	休業後のDNAe-ア
1	Bj	eAb	4.5	3.0>	1370	2.8	3.0>	2.5	5.4
2	C	eAg	8.0	5.1	6110	2.3	5.1	1.5	9<
3	Ba	eAb	7.4	3.7	554	4	4.1	2.5	8.9
11例	C-11	eAg 2 eAb 9	7.4 (3-8.1)	3.0> (3.0>-4)	916 (5.5-6080)	検出せず (検出せず~2.3)	3.0 (3.0>-3.6)	1.4 (1.1-2.0)	4.1 (検出せず~5.1)

図3. IFN sequential療法中のTNF-αの変化



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

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

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長
研究協力者 長岡進矢 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター室長

研究要旨：当院における核酸アナログ長期投与例と「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012」との比較をおこなう。核酸アナログ薬を5年以上継続投与されているB型慢性肝疾患症例 154例、ラミブジン（LAM）群 109例：アデホビル（ADV）併用 63例；58%、エンテカビル（ETV）群 45例。LAM群、ETV群の投与開始5年および10年での「リスク回避のための指針」との比較をおこなった。治療開始時のLAM群、ETV群の背景因子に有意差は認めなかった。治療開始5年時点において、LAM群では低リスク群、中リスク群、高リスク群はそれぞれ2%、31%、28%であった。ETV群では0%、24%、49%であった。5年時点でのHBsAg量はLAM群：2.39 logIU/ml、ETV群：3.07 logIU/mlで有意にLAM群が低値であった。LAM群において5年中リスク群から10年低リスクに移行する症例は3/11例（27%）、5年高リスク群から10年中リスクに移行する症例は6/22例（27%）であった。5年高リスク群から10年中リスク群への移行を予測する5年時点のHBsAg量のカットオフ値は2.57 logIU/ml（372 IU/ml）であった（感度0.76, AUC 0.88）。

A. 研究目的

当院における核酸アナログ長期投与例と「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012」との比較をおこなう。

B. 研究方法

核酸アナログ薬を5年以上継続投与されているB型慢性肝疾患症例154例、LAM群109例（ADV併用63例；58%）、ETV群45例。LAM群、ETV群の投与開始5年および10年での「リスク回避のための指針」との比較をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者に対しては血液検体の保存、研究使用に関する説明をおこない、紙面にて同意を取得した。

C. 結果

投与開始時の年齢、性別、HBe抗原、背景肝病変、ALT値、HBV-DNA量、HBs抗原（Ag）量はLAM群、ETV群の両群間に有意差を認めなかった（表）。

5年時点のリスク回避指針との比較では、LAM群：109例で低リスク群2例（2%）、中リスク群34例（31%）、高リスク群31例（28%）であった。ETV群：45例では低リスク群は認めず、中リスク群11例（24%）、高リスク群22例（49%）であった。

表 各群の背景因子 (n=154)

	LAM (n=109)	ETV (n=45)	p値
年齢(歳)	50.0	51.5	0.70
性別 M/F, (M%)	74/21 (68)	32/13 (71)	0.84
HBeAg +/-, (+%)	80/39 (73)	28/17 (62)	0.23
背景肝 CH/LC, (LC%)	34/64 (59)	27/18 (40)	0.05
ALT値(IU/L)	155	125	0.99
HBV-DNA(logcopy/ml)	7.3	7.3	0.58
HBsAg(logIU/ml)	3.3	3.5	0.55

10年時点のリスク回避指針との比較では、LAM群：22例で低リスク群2例（6%）、中リスク群11例（34%）、高リスク群9例（27%）であった（図2）。

5年時点でのHBsAg量の中央値はLAM群が2.39 logIU/ml、ETV群が3.07 logIU/mlで有意にLAM群が低値であった（ $p=0.002$ ）（図1）。LAM群の10年時点：33例では、低リスク群2例（6%）、中リスク群11例（34%）、高リスク群9例（27%）であった（図2）。

図1. 治療開始5年時点での各群のリスク回避のための指針との比較 (n=100)

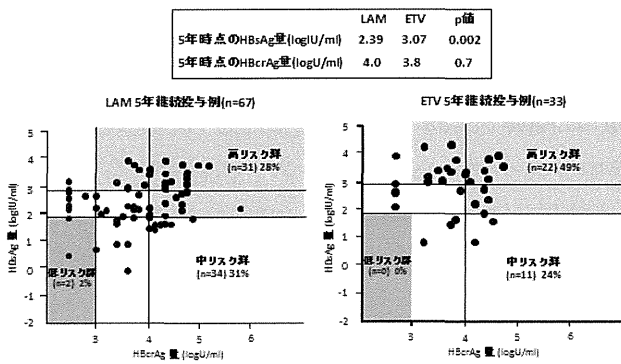
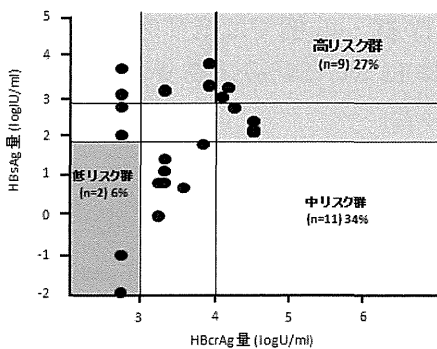


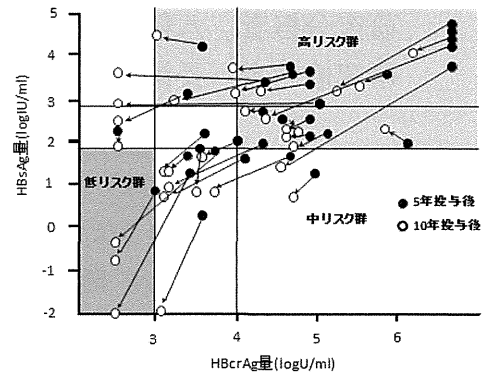
図2. 治療開始10年時点でのLAM群のリスク回避のための指針との比較 (n=22)



5年中リスク群から10年低リスクに移行する症例は3/11例（27%）、5年高リスク群から10年中リスクに移行する症例は6/22例（27%）であった。5年高リスク群から10年中リスク群へ

の移行を予測する5年時点のHBsAg量のカットオフ値は2.57 logIU/ml（372 IU/ml）であった（感度0.76，AUC 0.88）（図3）。

図3. 治療開始10年時点でのLAM群のリスク分類の変化 (n=33)



D. 考察

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ薬治療は、耐性出現がきわめて少ないETVの登場で比較的安全に長期投与が可能となった。一方、核酸アナログ薬中止後の再燃は血中HBsAg量、HBコア抗原量が低値であるほど低率であることがわかっている。今回のわれわれの検討では、投与開始5年の時点でのHBsAg量はETV群に比し、LAM群が有意に低値であり、ETV群では低リスク群に属する症例がみられなかった。HBsAg量が低値になることにより、安全に治療を中止する可能性が高まるだけでなく、将来的にHBsAgが消失する可能性も高くなる。新規核酸アナログ薬のテノホビルやペグインターフェロンはHBsAgの低下を促進する作用が期待されており、今後これらの薬剤への切り替えは、安全な薬剤中止を考慮する上で有効な方法になりうると考えられる。

E. 結論

1. 治療開始5年でのHBsAg量はLAMがETVに比較し有意に低値であった。
2. LAM群において、高リスク群から中リスク、中リスクから低リスクへ移行する症例が治療開始5年から10年の間に約30%みられた。
3. 治療開始5年で高リスク群が10年時点で中リ