

図4 0-4 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

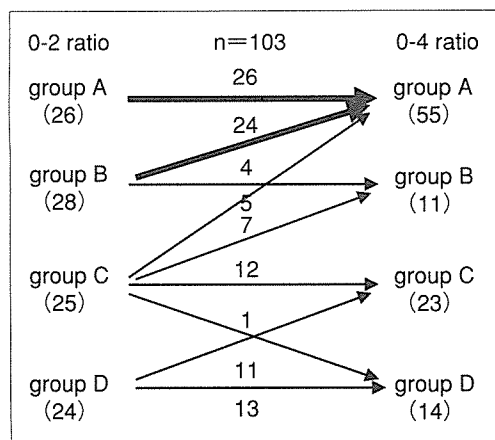


図5 0-2 ratio→0-4 ratio推移別の症例数

group Aは65% (39/60), group Bは0% (0/8), group Cは0% (0/23)で, group Dは0% (0/13)あった. さらに24週目のHCV RNA陰性化率はgroup Aは93% (39/42), group Bは17% (1/6), group Cは13% (2/15)で, group Dは0% (0/9)あった. このことから, 0-4 ratioがgroup Aであれば, SVRの可能性はあるが, ウイルスの残存量が多い0-4 ratioがgroup B, C, Dの症例ではSVRは期待できない.

次に, 個々の症例で, 0-2 ratioと0-4 ratioがどのように変化するかを検討した. つまり, 0-2 ratioの各群の症例が0-4 ratioではどの群に移行するかを解析した(図5). すると, さまざまな傾向が

判明した. 0-2 ratioがgroup Aの症例は全例, 0-4 ratioもgroup Aであった(100% : 26/26). 0-2 ratioがgroup Bから0-4 ratioがgroup Aとなる症例も多く認められた(86% : 24/28). しかし, 0-2 ratioがgroup Dの症例は, 0-4 ratioがgroup CまたはDにしかならなかった. さらに, 0-2 ratioがgroup BやCでも, 0-4 ratioがgroup Aとならない症例では, 投与開始12週目, 24週目のHCV RNA陰性化率は低く, SVRの可能性はきわめて少ないと思われる(図6).

以上の結果から, SVRの条件として, 「0-2 ratioがgroup A or B」かつ「0-4 ratioがgroup A」が考えられた. さらにまとめると, 次の3つの治療方針が立てられる(図7). ①0-2 ratioがgroup Aまたはgroup Bで, 0-4 ratioがgroup Aであれば48週併用治療でSVRを目指す. ②0-2 ratioがgroup Cで, 0-4 ratioがgroup Aであれば48週以上の投与期間延長により, SVRを目指す. ③0-4 ratioがgroup B, C or Dであれば, 治療を中止し, 他の治療法を検討する. この考え方をを用いて, 治療開始早期に今後の治療方針を決定することができる. 0-2ratio, 0-4 ratioは, Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を早期に予測する上できわめて有用であると考えられた.

今後の課題

現在, C型慢性肝炎に対して行われる治療の

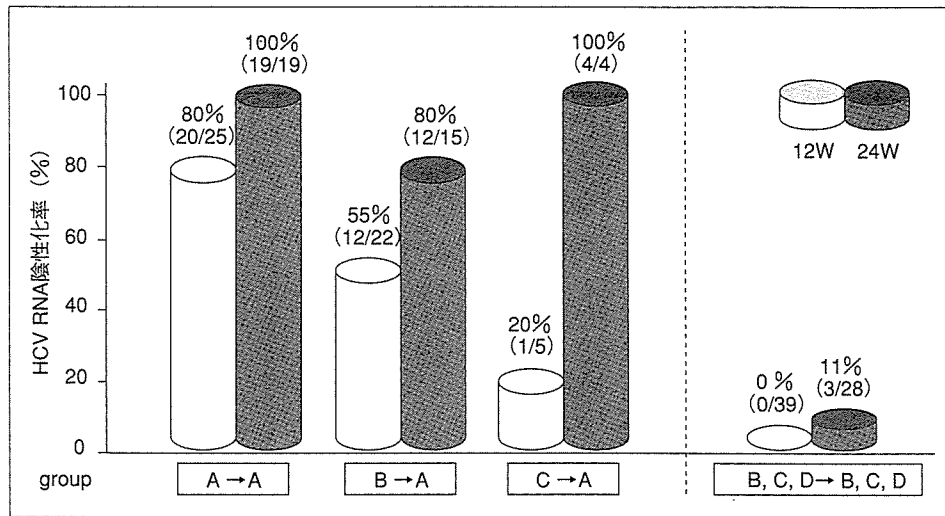


図6 0-2 ratio→0-4 ratioの推移別のHCV RNA陰性化率

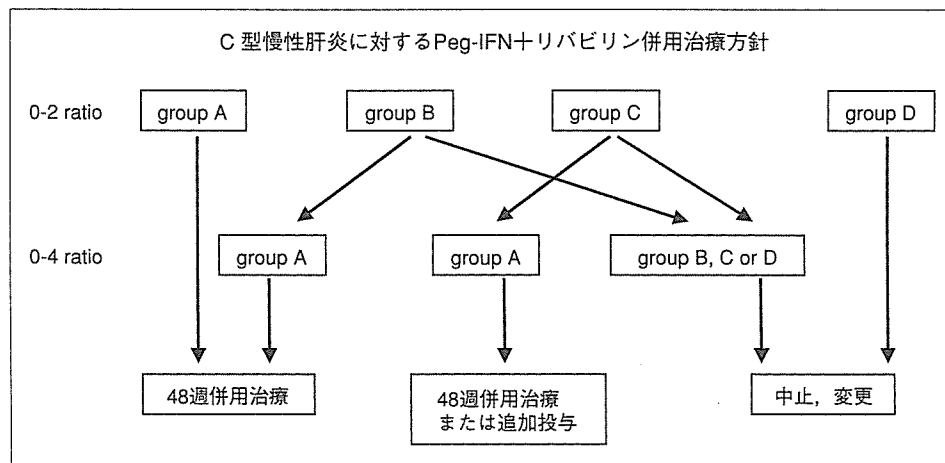


図7 0-2 ratio, 0-4 ratioを用いた治療指針

中で、ウイルス排除を含めてもっとも治療効果の期待できる治療法がPeg-IFN+リバビリン併用療法である。プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などの新薬の治験も行われているが、まだ、実用化の目途は立っていない。とくに、以前にIFN単独療法などで、無効だった症例に対して、再治療として、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが増えている⁹⁾。そのためPeg-IFN+リバビリン併用療法に対する患者の期待も自ずと大きくなる。Peg-IFN+リバビリン併用療法を行って無効となった場合、次にどのような治療を行うかが、今後、一番の問題となる。

0-2 ratio, 0-4 ratioを用いてPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果予測を行うと、1年間の治療予定の、開始後わずか1か月でSVRになるかどうかのおおよその見当がつく。医療経済の面を考えると非常に効率的であるが、治療効果予測が無効となった場合、SVRを期待する患者にとっては、ときに残酷な結果を与える。0-4 ratioがgroup B, C, DとなるようなSVRの期待できない症例では、治療を中止して他の治療法に切り替えるか、または生化学的著効(sustained biochemical response; SBR)などのALT正常化や、肝癌の発症予防を目指して治療を継続するかど

うかを決断する必要がある。これらの症例の治療をどのように進めていくかが、これからの大きな課題である。

文 献

- 1) 各務伸一. IFN療法(リバビリンとの併用を含む)によるHCV-RNAの変化と変動—その臨床的意義—. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 507-10.
- 2) Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998 ; 282 : 103-7.
- 3) Herrmann E, Lee JH, Marinos G, et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. Hepatology 2003 ; 37 : 1351-8.
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002 ; 347 : 975-82.
- 5) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003 ; 38 : 645-52.
- 6) Izumi Y, Kato M, Iyoda K, et al. Prediction of early treatment outcome of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients infected Hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load by the use of 0-2 and 0-4 ratio. Hepatol Res. In Submitted 2006.
- 7) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. Lancet 2001 ; 358 : 958-65.
- 8) Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1303-13.
- 9) 伊与田賢也, 加藤道夫. C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 502-5.

* * *

▶薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応

B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子を見ると言われました。 薬を使って早く治したいのですが・・・

三田英治 加藤道夫*

国立病院機構大阪医療センター消化器科 *部長

はじめに

表題のような疑問をもって患者がセカンド・オピニオン外来を受診することがめずらしくない。すべてのB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに対して治療が必要なわけではないことをわかりやすく説明できることが要求される。

B型肝炎診療はその多彩な病態によって診断・治療がむずかしく、肝臓病を専門とする医療職の力量がもっとも問われる疾患である。難解にしているもう1つの要因がHBe抗原/抗体系と変異株の問題であるが、他稿(p.7)で解説されているので、十分理解されたうえで本稿を読んでいただきたい。

わが国におけるHBVキャリアのほとんどは垂直感染(母子感染)もしくは幼少時の水平感染が原因である。本稿では母子感染のHBVキャリアを対象として解説する。

母子感染HBVキャリアの自然史

母子感染したHBVキャリアは、まず肝機能が正常でHBe抗原陽性の無症候性キャリア(免疫寛容期)として少年期を成長する。成長とともに免疫応答が活発になり、肝炎が発症する。HBV感染肝細胞は宿主(HBVキャリア)

の免疫によって排除され、その結果血中のHBV量は減少していく。成人期までに85～90%はHBe抗原陽性/HBe抗体陰性からHBe抗原陰性/HBe抗体陽性に変化し(HBeセロコンバージョン、後述)、HBe抗体陽性の無症候性キャリアとなる¹⁾。無症状で、これらの変化を経験するHBVキャリアが多く、「成人期になって就職し、会社健診ではじめてHBs抗原陽性を指摘された」と初診される方がすでにHBeセロコンバージョンを起こしていたというケースも少なくない。

しかし残りのHBVキャリアは、すんなりとHBe抗体陽性無症候性キャリアには落ち着かず、成人期に発症した肝炎が遷延し、肝硬変・肝がんに進展する。

このようにHBVキャリアは、①慢性肝炎から肝硬変、肝細胞がんへと進展するケースと、②臨床的治癒とされているHBe抗体陽性無症候性キャリアに向かうケース、とに大別されるが、途中さまざまな病態が存在する。これらHBVキャリア個人が現在の病期にいるのか、発がんリスクはどの程度なのか、積極的な治療の必要性はあるのか、を正確に把握する必要がある。そのため著者らはHBVキャリアのステージ分類を提唱し²⁾、診断の一助としている。

HBV キャリアのステージ分類

1995年11月～2004年3月に当院を初診したHBVキャリア207例を対象にHBVキャリアを8つのステージに分類した(表1)。対象の性別は男性138例、女性69例で、平均年齢はそれぞれ44.3±13.4歳、42.8±15.6歳であった。

- ・HBステージ「0」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。後述のステージ「IV」の無症候性キャリアと区別するため、HBe抗原陽性無症候性キャリアと呼ぶことが多い。
- ・HBステージ「I」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL以上の高ウイルス群、若年例(男性：30歳未満、女性：

35歳未満)をステージ「Ia」、高年例(男性：30歳以上、女性：35歳以上)をステージ「Ib」とする。

- ・HBステージ「II」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL未満の低ウイルス群、若年例をステージ「IIa」、高年例をステージ「IIb」とする。
- ・HBステージ「III」：HBs抗原陽性、HBe抗原陰性、HBV-DNA量が 10^5 copies/mL以上のプレコア変異株の増殖が持続していると考えられる群である。
- ・HBステージ「IV」：HBs抗原陽性、HBe抗原陰性、HBV-DNA量が 10^5 copies/mL未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。
- ・HBステージ「V」：HBVキャリア(HBs抗原陽性の時期が確認されている例)でHBs抗原が消失した状態である。

表1 HBV キャリアのステージ分類

HBステージ	0	I	II	III	IV	V
HBsAg	+	+	+	+	+	-**
HBeAg	+	+	+	-	-	-
HBV-DNA (copies/mL)	不問	$10^{7.6} \leq$	$10^{7.6} >$	$10^5 \leq$	$10^5 >$	不問
ALT	持続正常	持続正常以外	持続正常以外	不問	不問	不問
年齢	不問	若年/高年* (Ia/Ib)	若年/高年* (IIa/IIb)	不問	不問	不問
発がんリスク	きわめて小	小/大	小/きわめて大	きわめて大	きわめて小	きわめて小

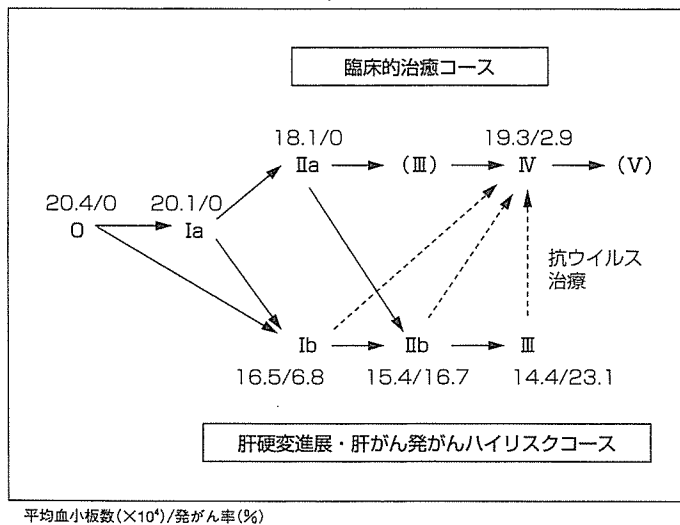
*若年：男性30歳未満、女性35歳未満、高年：男性30歳以上、女性35歳以上 **HBsAg(+)の時期が確認されていること

表2 各HBステージの背景因子と発がん率

HBステージ	0	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV
例数(%)	9(4.3)	23(11.1)	44(21.3)	10(4.8)	31(15.0)	49(23.7)	41(19.8)
性別(男性/女性)	3/6	16/7	32/12	4/6	24/7	38/11**	21/20**
平均年齢(歳)	34.4±9.1	25.5±3.4	44.8±11.0	24.0±2.5	48.5±9.8	53.1±9.7**	45.6±15.7**
ALT(IU/L)	17.7±4.4	129.0±101.4	193.6±204.2	105.6±80.3	130.5±194.2	117.2±112.3***	41.0±39.7***
血小板数($\times 10^4$)	20.4±4.2	20.1±3.6	16.5±6.2	18.1±4.3	15.4±7.9	14.4±5.9***	19.3±7.5***
初診時発がん(-/+)	9/0	23/0	44/0	9/1	24/6	39/10	35/6
初診後発がん例	0	0	3	0	4	9	1
発がん率(%)	0	0	6.8	0	16.7	23.1*	2.9*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

図1 HBV キャリアの経過(臨床的治癒コースと肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコース)



各ステージの例数, 性別, 平均年齢, ALT 値, 血小板数および発がん率は表2のとおりである. HBe 抗原陰性期のステージⅢとステージⅣを比較すると, 平均年齢はステージⅣが有意($p < 0.01$)に若年齢であり, 性別は女性が有意($p < 0.01$)にステージⅢで少数であった. また ALT 値はステージⅣが有意($p < 0.001$)に低値であった. ステージⅢとステージⅣは, ステージⅢからステージⅣへと移行するという時間的経過の差ではなくて, 病態の異なる集団と考えられる.

HBV キャリアの大多数が歩む臨床的治癒の状態へのコースはステージⅠa からステージⅡa となり, その後短期間ステージⅢを経由したのち速やかにステージⅣに移行するものとする(図1). そしてステージⅣが長期間続いたのち HBs 抗原が消失し, ステージⅤとなる. このステージⅡa (HBe 抗原陽性では大半が HBe 抗体陰性) からステージⅢ (HBe 抗原陰性では多くが HBe 抗体陽性) への移行が若年期に起こると, 予後良好のサインとされ, HBe 抗原/抗体系の推移より HBe セロコン

バージョンと呼ぶ.

一方, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスク群はステージⅠa からステージⅠb, ステージⅡb と進行し, HBe 抗原が陰性化してステージⅢまでは到達するが HBV の増殖は持続し, ステージⅣに至ることはない.

臨床的治癒コースの各ステージにおける初診時の血小板数と発がんリスクは, ステージ 0, Ⅰa, Ⅱa およびⅣでそれぞれ 20.4 万/0%, 20.1 万/0%, 18.1 万/0% および 19.3 万/2.9% とほとんど変化を認めないが, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコースにあたるステージⅠb, Ⅱb およびⅢではそれぞれ 16.5 万/6.8%, 15.4 万/16.7% および 14.4 万/23.1% とステージの進行に従っての血小板数の低下と発がん率の増加が認められ, ステージⅠb, Ⅱb およびⅢのキャリアに対する抗ウイルス治療の必要性が強く示唆される. すなわち, 治療によって肝がん発がんコースを歩む HBV キャリアの経過を修飾し, 臨床的治癒コースに方向転換させるのである.

HB ステージ分類と 抗ウイルス治療の必要性

ステージ Ia は、ステージ 0 の無症候性キャリアが肝炎期に移行した際の高ウイルスのステージであり、すべての HBV キャリアが一度は通過するステージである。発がんリスクがきわめてまれで通常は抗ウイルス治療の必要はない。しかし、組織学的に線維化ステージが F2 以上に進行している例は早期に肝硬変に進展する可能性があり、抗ウイルス治療の適応と考えられる。

ALT 値が高値を持続する例は通常 HBV-DNA 量が減少しステージ IIa となるが、ステージ IIa からは若年発症の B 型肝炎がん例があり、ALT 値持続高値例は抗ウイルス治療の適応となる。Ia, IIa とも薬剤としては若年で免疫応答が良好であるのでインターフェロン (IFN) が第 1 選択となると考える。自然経過において 10 歳代後半～30 歳の HBe セロコンバージョンは年間 5～10% とされるが、6 ヶ月間のインターフェロン治療では 40～50% となる³⁾。わが国ではまだ認可されていないが、将来的にはペグインターフェロン (PEG-IFN) が用いられることになる。

ステージ Ib は若年齢を過ぎても HBV-DNA 量の高値が持続する群で、発がんリスクはステージ IIb より低頻度であるがリスク大で、エンテカビルをはじめとする核酸アナログによる抗ウイルス治療の必要がある。ステージ IIb は発がんリスクがきわめて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。詳しくは、治療ガイドラインの稿を参照されたい。

ステージ III の発がん数は全ステージ中最大で ALT 値の正異に関係なく発がん例がみられる。受診キャリア中の頻度も最大で、全例に対して治療が必要かどうかは今後の検討課題と考えられるが、少なくとも ALT 値異常のと

くに男性例は絶対適応である。

ステージ IV はいわゆる臨床的治療といわれる病態で、抗ウイルス治療の最終目標である。まれに発がん例を認めるが、治療の対象にはならない。ステージ V も非 B 非 C 型肝炎がんにおけるオカルト B 型肝炎がんの問題も残るが抗ウイルス治療の対象にはならないと考える。

以上を十分理解したうえで、表題の質問に答えられるようにしたいものである。

まだある B 型肝炎診療の むずかしさ

免疫寛容の状態である HBe 抗原陽性無症候性キャリアを定期的にフォローアップする必要性は原則的にない。しかし、いつ急性発症するかわからないという問題点をかかえる。また B 型肝炎の経過で AST/ALT 値が落ち着いていたと安心していたら、突然重症化したという症例を経験する。厚生労働省研究班の報告によると 1998～2002 年に発症した劇症肝炎・遅発性肝不全 604 例中、HBV キャリア例が急性発症、acute on chronic をあわせて 83 例存在し、救命率が 22.4% であった⁴⁾。核酸アナログの導入によって救命率の改善はみられるものの、B 型肝炎診療のむずかしさを実感する数字である。

また HBV-DNA は感染肝細胞の染色体 DNA に組み込まれることが知られている⁵⁾。肝病変の進展していない若年者の HBV キャリアに肝細胞がんが発生することがまれに認められるが、この染色体 DNA への組み込みが関与していると思われる⁶⁾。偶然、HBV-DNA が組み込まれた先が発がんに関与する部位であったり、組み込みによって染色体 DNA が不安定になったりしたためと思われる。通常、このような染色体の異常は修復されたり、アポトーシスによって排除されるが、まれにそ

ういった防御機構をすりぬけて若年発がんが起こるものと考えられる。

このように、たとえ治療の必要がなくてもHBV キャリアの経過観察は専門的な知識が必要とされる。

おわりに

B 型肝炎発がん抑止のためには、HBV キャリアがどの病期にいるかを診断することが肝要である。当科が提唱したこのHB ステージ分類はその診断に有用と考える。治療適応例には早期に適切な抗ウイルス治療を開始し、

肝病変の進展や肝発がん例を1名でも減少させたいと考えている。

文献

- 1) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2006，文光堂
- 2) 加藤道夫，伊与田賢也，結城暢一ほか：HB マーカーと発癌リスクよりみたHBV キャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—，肝臓，45：581-588，2004
- 3) 日本肝臓学会企画広報委員会編：慢性肝炎診療マニュアル，医学書院，2001
- 4) 持田 智，藤原研司：HBV キャリアからの重症化，劇症化に対する治療，肝臓，45：402-406，2004
- 5) Nagaya T, Nakamura T, Tokino T et al: The mode of hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. Genes Dev, 1: 773-782, 1987
- 6) Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T et al: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection. J Gastroenterol, 39: 550-556, 2004

臨床薬理

Genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する PEG- インターフェロン α -2b と リバビリン 24 週併用療法の有効性

— インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較 —

熊田博光¹⁾ 豊田成司²⁾ 後藤賢一郎³⁾
井廻道夫⁴⁾ 藤原研司⁵⁾ 横須賀 収⁶⁾
佐藤信紘⁷⁾ 安田清美⁸⁾ 泉 並木⁹⁾
市田隆文¹⁰⁾ 本多政夫¹¹⁾ 小島 紘一¹²⁾
吉岡健太郎¹³⁾ 富田 栄一¹⁴⁾ 熊田 卓¹⁵⁾
加藤道夫¹⁶⁾ 吉原 治正¹⁷⁾ 下村 宏之¹⁸⁾
山田 剛太郎¹⁹⁾ 向坂 彰太郎²⁰⁾ 谷川 久一²¹⁾

索引用語 ■ C 型慢性肝炎, genotype 2, genotype 1/ 低ウイルス量, PEG-IFN α -2b, リバビリン併用療法

1 はじめに

C 型慢性肝炎 (以下, CHC) に対する治療法の進歩に伴い, CHC 治療ガイドラインが世界的に次々と変更されてきた. 欧米における現在の標準的治療法は PEG-interferon (以下, PEG-IFN) と抗ウイルス薬リバビリンとの併用療法であり, 投与期間は genotype 1 では 1 年間, genotype 2/3

では 6 カ月とされている¹⁻³⁾. しかしながら, PEG-IFN + リバビリン併用療法の有効性が高い genotype 2/3 症例ではさらに短期投与あるいは PEG-IFN 量が少量でも有効⁴⁾ とされ, 一方 genotype 1 ではウイルス学的反応性が遅れる症例には 72 カ月の投与が有効との報告⁵⁻⁷⁾ も出てきている. さらに最近の疫学調査結果によれば genotype 4, 5, 6 の感染頻度も上昇してきていること⁸⁾ から, 欧米における CHC 治療ガイドラインも早急に改定する必要があるとされている.

わが国でもようやく CHC に対する国際的な標準的治療方法である PEG-IFN + リバビリン併用

Hiromitsu KUMADA et al: Efficacy of PEG-interferon α -2b and ribavirin combination therapy for 24 weeks in chronic hepatitis C patients with genotype 1 and low viral load or genotype 2 – open, multicenter, randomized controlled study with interferon α -2b and ribavirin combination therapy –

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 [〒 105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2]

²⁾ JA 北海道厚生連札幌厚生病院, ³⁾ 前医療法人翰林会稲積公園病院, ⁴⁾ 昭和大学医学部消化器科, ⁵⁾ 前埼玉医科大学付属病院 第三内科, ⁶⁾ 千葉大学医学部附属病院消化器内科, ⁷⁾ 前順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科, ⁸⁾ 静山会清川病院内科, ⁹⁾ 武蔵野日赤病院消化器科, ¹⁰⁾ 前新潟大学医歯学総合病院第三内科, ¹¹⁾ 金沢大学医学部付属病院感染症病態学, ¹²⁾ 静岡県立総合病院消化器科, ¹³⁾ 前名古屋大学医学部付属病院第三内科, ¹⁴⁾ 岐阜市民病院消化器内科, ¹⁵⁾ 大垣市民病院消化器科, ¹⁶⁾ 国立病院機構大阪医療センター消化器科, ¹⁷⁾ 大阪労災病院消化器内科, ¹⁸⁾ 前岡山大学医学部・歯学部付属病院第一内科, ¹⁹⁾ 川崎医学振興財団川崎病院肝臓・消化器病センター, ²⁰⁾ 福岡大学病院消化器科, ²¹⁾ 米国公益法人国際肝臓研究所

療法である PRG-IFN α -2b (販売名: PEG-Intron, Schering Plough KK, 大阪) とリバビリン (販売名: Rebetol, Schering Plough KK, 大阪) が, 2004 年 12 月に一般使用可能となった。しかしながら, 欧米とは異なり治療対策の緊急性から臨床研究が難治性の genotype 1 かつ高ウイルス量の症例で先行して実施⁹⁾された関係で適応もこれらの症例に限定されている。

日本における CHC 治療ガイドラインとしては, 日本肝臓学会¹⁰⁾ および厚生労働省厚生労働科学研究費研究班¹¹⁾ が別個に策定している。後者においてはすでに genotype 1 かつ高ウイルス量例に対する標準治療として PEG-IFN + リバビリンが設定されているが, 現時点における適応外の「genotype 1 かつ高ウイルス量以外の症例」に対する適応拡大要求が当初より強く寄せられていた。その対応として, わが国における genotype 分布の検討から, genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 の症例における PEG-IFN + リバビリン併用療法の有効性を評価した。PEG-IFN α -2b の投与法は国内既承認と同じ 1.5 μ g/kg 週 1 回投与とし, リバビリンも国内で承認されている用法・用量を用いた。投与期間は, 海外のガイドラインでは genotype 2 症例においては 6 カ月と設定されていることから, これに準拠した。また, PEG-IFN + リバビリン併用療法の有効性を科学的に評価するには前向き無作為比較試験が必要であることから, 国内では IFN 前治療無効例と限定されているが, 既承認の IFN α -2b 6MIU + リバビリンとの比較を行った。さらに, ウイルス陰性化時期別の有効性予測および必要投与期間の検討も行った。

2 検討方法

1. 対象患者

CHC 患者のうち, 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。①血中 HCV-RNA が定量測定 (RT-PCR 法: アンプリコア HCV モニター) で定量可能 (陽性) の患者。または, 定量限界以下の場合, 定性測定 (RT-PCR 法: アンプリコア

HCV) で陽性の患者, ② Genotype, 血中 HCV-RNA 量が以下の基準のうちいずれか一方に合致する患者 [1. Genotype 1 (Genotype 1a, 1b) の場合, 血中 HCV-RNA 量が RT-PCR 法で 100 k IU/mL 未満, 2. Genotype 2 (Genotype 2a, 2b)], ③血清 ALT 値が基準値上限を超える患者 [血清 ALT 基準値上限 (三菱化学ビーシーエル): 45 IU/L], ④「慢性肝炎と肝硬変の判別式」¹²⁾ の計算結果が負 (< 0) で慢性肝炎と判断された患者, ⑤クレアチニンクリアランス (Cockcroft らの予測式) が 51 以上の患者, ⑥糖尿病の薬物療法を受けていない患者で, 空腹時血糖が 110 mg/dL 未満の患者 (ただし, 空腹時血糖 110 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満の患者については, HbA1c が 6.5% 未満であれば, 登録可能), ⑦ヘモグロビン (以下, Hb) 濃度 \geq 12 g/dL, ⑧好中球数 \geq 1,500 /mm³, ⑨血小板数 \geq 10 万 /mm³, ⑩体重が 40 kg を超えて 100 kg 以下の患者, ⑪投与開始時から, 少なくとも 2 週間の入院が可能なる患者。

なお, 以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。①過去に Polyethylene glycol 修飾 IFN あるいはリバビリンの投与を受けたことのある患者, ②過去に IFN 治療歴がある場合は, 以下に該当する患者 (1. 30 週を超える長期投与を受けたことのある患者, 2. 登録の時点で, 前回の IFN 投与終了後 90 日を経過していない患者), ③登録前 30 日以内に, グリチルリチン・システイン・グリシンを含有する注射用製剤 (強力ネオミノファーゲン C など), 小柴胡湯, ウルソデスオキシコール酸の投与を受けた患者, ④登録前 90 日以内に, 抗ウイルス剤または抗腫瘍剤の投与あるいは免疫調節療法 (ステロイド剤投与, 放射線療法を含む) を受けた患者 [局所投与および外用剤を除く], ⑤登録前 60 日以内のスクリーニング検査 (集中測定) により, 以下に該当する患者 (1. HBs 抗原陽性の患者, 2. 抗核抗体価が 160 倍以上の患者), ⑥肝硬変, 肝不全, 肝癌を合併している患者またはこれらの既往歴のある患者, ⑦自己免疫性肝炎, アルコール性肝障害, 薬剤性肝障害などの肝疾患を合併している患者, ⑧肝性脳症, 食道静脈瘤破裂, 腹水の

【PEG/R 群】 PEG-IFN α -2b+リバビリン 併用投与群

PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 皮下投与 (1回/週)	
リバビリン 600, 800 または 1,000 mg/日 経口投与 (毎日)	
24 週間	24 週間
投与期間	経過観察期間

【IFN/R 群】 IFN α -2b+リバビリン 併用投与群

IFN α -2b 600 万 IU 筋肉内投与	
(6回/週)	(3回/週)
リバビリン 600, 800 または 1,000 mg/日 経口投与 (毎日)	
2 週間	22 週間
投与期間	経過観察期間

図 1 治療法の概略

既往を有する患者、血友病の患者、⑨うつ病あるいは精神神経障害のある患者またはこれらの既往歴のある患者、⑩薬物治療を必要とするてんかん発作のある患者またはその既往歴のある患者、⑪狭心症、心不全、心筋梗塞、高度の高血圧症（拡張期血圧が 120 mmHg 以上）あるいは高度の不整脈のある患者またはこれらの既往歴のある患者、⑫慢性肺疾患の患者またはその既往歴のある患者、⑬自己免疫疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症など）のある患者またはこれらの既往歴のある患者、⑭異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血）の患者、⑮悪性腫瘍の患者、⑯薬物療法でコントロール不能な甲状腺機能異常を有する患者、⑰臓器移植を受けた患者（ただし角膜、毛移植を除く）、⑱ IFN 製剤、ヌクレオシドアナログまたはワクチンなどの生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者、⑲投与開始直前に実施するプリック試験において、PEG-IFN α -2b、IFN α -2b に対して特異的な反応の認められた患者、⑳妊娠または授乳中である患者（男性の場合：パートナーが妊娠中の患者）、並びに同意取得時から登録時まで測定した血清 HCG 測定結果より妊娠が否定されない患者。

2. 投与方法

1) 症例の割り付け

IFN の治療歴が有効性に影響を与える可能性があることから、IFN の治療歴（IFN 未治療、IFN 既治療）別に層別した割り付けを行った。なお、登録にあたっては、中央登録方式とし、施設は割り付けに考慮しなかった。

2) 治療法

投与開始日は各群とも両剤の投与を行った。投与開始日におけるリバビリンの投与は朝分より開始した。治療法の概略は図 1 に示したが、投与期間は両群ともに 24 週間、経過観察期間は 24 週間とした。何らかの理由により、治験薬が投与されず残薬を有する場合でも、第 168 日目を超えて PEG-IFN α -2b または IFN α -2b およびリバビリンの投与を行わないこととした。

3) 治験薬の投与量・投与方法

(1) PEG-IFN α -2b

1回投与量は 1.5 μ g/kg [1.250 ~ 1.875 μ g/kg] とし、週 1 回、24 週間、皮下投与した。注射溶液の調製ならびに投与方法としては、1 バイアル中の注射用凍結乾燥製剤を「日局」注射用水 0.7 mL に溶解し、表 1 に示す投与液量を皮下投与した。投与期間中に体重変動があった場合も、下記の「減量・投与中止規定」に該当しない限り、

表1 体重別の PEG-IFN α -2b の1回あたり投与量

登録時の体重	1回あたりの投与量		
	投与量		投与液量
	($\mu\text{g}/\text{kg}$)	($\mu\text{g}/\text{回}$)	(mL)
40 kg を超え 60 kg 以下	1.5 (1.250 ~ 1.875)	75	0.25
60 kg を超え 80 kg 以下		105	0.35
80 kg を超え 100 kg 以下		135	0.45

表2 リバビリンの1日投与量

登録時の体重	1日あたりの投与量 (mg/日)	用法
40 kg を超え 60 kg 以下	600 mg	朝食後：200 mg (200 mg カプセル1個) 夕食後：400 mg (200 mg カプセル2個)
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	朝食後：400 mg (200 mg カプセル2個) 夕食後：400 mg (200 mg カプセル2個)
80 kg を超え 100 kg 以下	1,000 mg	朝食後：400 mg (200 mg カプセル2個) 夕食後：600 mg (200 mg カプセル3個)

表3 ヘモグロビン、好中球数ならびに血小板数の変動による減量・投与中止規定

項目	対象事象	リバビリンの減量	PEG-IFN α -2b または IFN α -2b の減量	両剤の 投与中止	投与量の復帰
ヘモグロビン (g/dL)	8.5 以上, 10 未満	●			不可*
	8.5 未満			●	
好中球数 (/mm ³)	500 以上, 750 未満		●		可能**
	500 未満			●	
血小板数 (万/mm ³)	5 以上, 8 未満		●		可能**
	5 未満			●	

* 注意1：ヘモグロビン減少による減量時の初回投与量への復帰

ヘモグロビンの減少により、リバビリンの投与量を減量した場合は、ヘモグロビン値が回復しても投与量の復帰（初回投与量への増量）は行わないものとした。

** 注意2：好中球数/血小板数減少による減量時の初回投与量への復帰

好中球数あるいは血小板数の減少により、PEG-IFN α -2b または IFN α -2b を減量した場合は、減量後、好中球数が 750 /mm³ 以上あるいは血小板数が 8 万 /mm³ 以上に増加したときは、治験責任（分担）医師の判断で、PEG-IFN α -2b または IFN α -2b の投与量の復帰（初回投与量への増量）を実施できるものとした。ただし、投与量の復帰に際しては、減量処置後 4 週間以上の期間をあけることとし、初回投与量への復帰後、再び好中球数あるいは血小板数の減少が認められた場合は、再度本規定にしたがって減量・投与中止を行った。

表4 減量時のPEG-IFN a -2bの1回あたりの投与量

登録時の体重	減量時の1回あたりの投与量		
	投与量		投与液量
	($\mu\text{g}/\text{kg}$)	($\mu\text{g}/\text{回}$)	(mL)
40 kg を超え 60 kg 以下	1.5 (1.250 ~ 1.875) ↓	39	0.13
60 kg を超え 80 kg 以下		54	0.18
80 kg を超え 100 kg 以下	0.75 (0.650 ~ 0.975)	69	0.23

表5 減量時のリバピリンの1日あたりの投与量

登録時の体重	減量時の1日あたりの投与量 (mg/日)	用法
40 kg を超え 60 kg 以下	600 mg → 400mg	朝食後：200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後：200 mg (200 mg カプセル 1 個)
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg → 600mg	朝食後：200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後：400 mg (200 mg カプセル 2 個)
80 kg を超え 100 kg 以下	1,000 mg → 600mg	朝食後：200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後：400 mg (200 mg カプセル 2 個)

原則として初回投与量を変更しないこととした。また、原則としてPEG-IFN a -2bは、投与期間を通じて、毎週、同じ曜日に投与した。

(2) IFN a -2b

IFN a -2bの投与量は600万IUとし、投与開始後2週間は週6回筋肉内投与し、その後の22週間は週3回の頻度で筋肉内投与した。

(3) リバピリン

症例登録時の体重に応じて表2の投与量を初回投与時に設定し、下記の「治験薬の減量・投与中止規定」に該当する場合を除き、以後継続して24週間、連日経口投与（朝・夕、食後）した。ただし、臨床検査実施日で朝食を摂らずに来院する必要がある日は、朝分を空腹時に服用した。また、投与期間中に体重変動があった場合も、「減量・投与中止規定」に該当しない限り、原則として初回投与量を変更しないこととした。

4) 治験薬の減量・中止

投与期間中は、Hb、好中球数ならびに血小板数の変動などを慎重に監視し、下記の基準で「初回投与量」の減量・投与中止を行うこととした。

(1) Hb、好中球数ならびに血小板数の変動に

よる減量・投与中止規定

投与期間中は、臨床検査項目の変動に十分注視し、表3の減量・投与中止規定に該当した場合は速やかに減量・投与中止処置を実施することとした。投与中止規定に該当した場合は、両薬剤の投与を中止することとした。

(2) その他の有害事象による減量・投与中止規定

Hb、好中球数あるいは血小板数の減少以外の有害事象が発現し、投与量の減量、休薬または投与中止を行う必要がある場合、治験担当医師の判断でそれを行うことができることとした。

(3) PEG-IFN a -2bの減量

投与期間中に表3の減量規定に該当した場合、表4に示したように1回投与量を0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [0.650 ~ 0.975 $\mu\text{g}/\text{kg}$] に減量した。また、減量後、減量理由の有害事象が軽快・消失した場合は、治験担当医師の判断で、投与量を初回投与量に復帰させることができることとした。

(4) IFN a -2bの減量

投与期間中、表3の減量規定に該当した場合、投与量を600万IU/回から300万IU/回に減量

した。なお、減量後、減量理由の有害事象が軽快・消失した場合は、治験担当医師の判断で、投与量を初回投与量に復帰させることができることとした。

(5) リバビリンの減量

投与期間中、表3の減量規定に該当した場合、表5の投与量に減量した。さらに、投与中止規定に該当した場合は、速やかに投与を中止した。なお、減量後にHbが10g/dL以上に改善しても、初回投与量への復帰は行わなかった。

(6) 休薬

休薬は、最大14日間実施できることとした。ただし、14日間の休薬をもっても休薬理由の有害事象が軽快・消失しなかった場合は両薬剤の投与を中止した。なお、休薬期間については両薬剤の投与を休薬した。

3. 観察・検査項目および実施時期

1) HCV関連マーカー

Genotypeについては、投与開始前の採血によりRT-PCR法により判定した。HCV RNAの測定は、投与直前、投与2, 4, 12, 24週目、投与終了後4, 12, 24週目に、定量的にはアンプリコアHCVモニター法により、定性的にはアンプリコアHCV法により実施した。すべての測定は三菱化学ビーシーエルにより一括測定した。

2) ALT (alanine aminotransferase)

肝機能評価の指標としてALTを用いた。投与前、投与1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24週、投与終了後4, 8, 12, 24週に採血し、三菱化学ビーシーエルにて一括測定した。

3) 臨床検査

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画、網赤血球比率、AST、 γ -GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、尿酸、BUN、空腹時血糖、HbA1C、総コレステロール、CRP、 γ -グロブリン、ヒアルロン酸を上記のALTと同じ時期に測定した。さらに、甲状腺機能検査として、TSH、FT3、FT4、TRAb、TPOAbを投与前、投与2, 4, 12, 24週、投与終了後4, 8, 12, 24週に実施した。また、女性においては、投

与前、投与2, 4, 12, 24週、投与終了後4, 8, 12, 24週に妊娠検査を行った。

4) 肝組織標本の読影

投与開始前に実施された肝生検時の肝組織標本について一括読影を実施した（読影者：川崎病院 肝臓・消化器病センター長 山田剛太郎）

5) 被験者日誌

治験担当医師は、有害事象調査のため、投与期間中は患者に「被験者日誌」を記録するよう指導した。患者は投与期間中、自覚症状を感じた場合、当該症状の内容を日誌に記録した。治験担当医師は、診察ごとに、患者によって記録された「被験者日誌」について記載内容を確認し、必要に応じて記載内容についての追記・訂正を行った。

4. 有効性・安全性の評価

1) 有効性評価

HCV RNA持続陰性化〔投与期間終了24週後の血中HCV RNA定性値が陰性：以下、SVR〕を主要評価項目とした。副次的に、HCV RNAの投与終了時点における定性陰性化の有無を評価した。また、肝機能については、投与終了時点および投与終了後24週目時点におけるALT正常化の有無を評価した。

2) 安全性評価

治験担当医師が、投与期間中および経過観察期間中を通じて、問診などにより自覚症状・他覚所見（臨床検査値異常を含む）の有無を調査した。

5. 統計解析

有効性解析の対象は、最大解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）を用いた。患者背景については、名義尺度データはFisherの直接確率で、順序分類尺度データおよび計数尺度データはWilcoxon-Mann Whitney testで均衡性を検討した。治療薬群間の有効性・安全性の比較は、Fisherの直接確率、あるいはExtended Mantel Haenszel testを用いた。また、主要評価項目（SVR）に影響を与える因子、あるいは投与終了後のウイルス再燃因子の探索にはロジスティック回帰分析を用いた。有意水準は両側5%とした。

表6 参加施設一覧

医療機関名	所属	治験責任医師
JA 北海道厚生連札幌厚生病院	第三消化器科	豊田 成司
医療法人翰林会稲積公園病院	内科	後藤賢一郎
自治医科大学付属大宮医療センター	消化器科	井廻 道夫
埼玉医科大学付属病院	第三内科	藤原 研司
千葉大学医学部附属病院	第一内科	横須賀 収
順天堂大学医学部付属順天堂医院	消化器内科	佐藤 信紘
国家公務員共済組合連合会		
虎の門病院 本院・分院	消化器科	熊田 博光
静山会 清川病院	内科	安田 清美
武蔵野日赤病院	消化器科	泉 並木
新潟大学医歯学総合病院	第三内科	市田 隆文
金沢大学医学部付属病院	感染症病態学	本多 政夫
静岡県立総合病院	消化器科	小島 紘一
名古屋大学医学部付属病院	第三内科	吉岡健太郎
岐阜市民病院	消化器内科	富田 栄一
大垣市民病院	消化器科	熊田 卓
国立病院機構大阪医療センター	消化器科	加藤 道夫
大阪労災病院	消化器内科	吉原 治正
岡山大学医学部・歯学部付属病院	第一内科	下村 宏之
川崎医学振興財団 川崎病院	肝臓・消化器病センター	山田剛太郎
福岡大学病院	消化器科	向坂彰太郎

3 成績

1. 患者背景

1) 症例登録および症例構成

本研究は、表6に示した20施設の協力のもと、2002年9月から2004年7月にかけて実施された。試験開始にあたっては、各施設における治験審査委員会の承認を得たのち、治験参加について自発的に文書による同意を治験担当医師に提出した患者のみを症例登録の対象とした。患者からの同意は214例から取得したが、スクリーニングにおける患者選択基準に不適、同意撤回、同意取得後のスクリーニング未完了、パートナーが妊娠との理由により87例は試験対象外となり、無作為化された被験者数は127例であった。そのうちから、PEG-IFN α -2b+リバビリン（以下、PEG/R）群に64例、IFN α -2b+リバビリン（以下、IFN/R）群に63例が割り付けられた。ただし、IFN/R群

中の1例が投与開始前の臨床検査で血小板数が10万/mm³未満となったため治験中止とし、実際に治験薬剤の投与が開始された症例数は、PEG/R群：64例、IFN/R群が62例となった。治療を開始した症例中、PEG/R群で15例、IFN/R群の12例が治験薬剤投与期間中に投与中止となり、治験薬剤の投与が完了したのはPEG/R群：49例（76.6%）、IFN/R群：50例（80.6%）であった。なお、安全性に関連する中止は、Hb/血小板数/好中球数減少（PEG/R群：3例、IFN/R群：4例）、有害事象（倦怠感、食欲不振、発熱、精神症状、筋痛、頭痛、など）（PEG/R群：10例、IFN/R群：5例）の計22例であった。その他の理由として、治験実施計画書違反（PEG/R群：1例、IFN/R群：2例）、および治験薬投与終了後の経過観察期間中に来院せず、あるいはパートナーの妊娠により、PEG/R群：1例、IFN/R群：1例が治験中止となった。なお、有効性の解析対象集団はFASとしたが、治験薬が割

表7 患者背景 (1)

項目	事項	PEG/R群 (n = 63)		IFN/R群 (n = 61)		検定結果
性別	男	40	63.5%	37	60.7%	P = 0.853
	女	23	36.5%	24	39.3%	
年齢 (歳)	平均値	49.37		48.62		P = 0.747
	標準偏差	10.58		11.65		
	65歳未満	59	93.7%	55	90.2%	P = 0.526
	65歳以上	4	6.3%	6	9.8%	
体重 (kg)	平均値	65.15		64.99		P = 0.685
	標準偏差	13.13		10.71		
	40 kg 超 60 kg 以下	26	41.3%	20	32.8%	P = 0.887
	60 kg 超 80 kg 以下	26	41.3%	39	63.9%	
	80 kg 超 100 kg 以下	11	17.5%	2	3.3%	
合併症の有無	なし	4	6.3%	8	13.1%	P = 0.237
	あり	59	93.7%	53	86.9%	
インターフェロン治療歴	未治療例	49	77.8%	48	78.7%	P = 0.902
	既治療	14	22.2%	13	19.7%	
肝生検 (国際分類) staging	no fibrosis	0	0.0%	0	0.0%	P = 0.643
	mild fibrosis	26	41.3%	25	41.0%	
	moderate fibrosis	26	41.3%	30	49.2%	
	severe fibrosis	9	14.3%	5	8.2%	
	cirrhosis	1	1.6%	0	0.0%	
	読影不能	1	1.6%	1	1.6%	
肝生検 (国際分類) grading	None	0	0.0%	0	0.0%	P = 0.707
	Minimal chronic hepatitis	9	14.3%	11	18.0%	
	Mild chronic hepatitis	18	28.6%	16	26.2%	
	Moderate chronic hepatitis	31	49.2%	30	49.2%	
	Severe chronic hepatitis	4	6.3%	3	4.9%	
	読影不能	1	1.6%	1	1.6%	
HCV-Genotype	1a	0	0.0%	0	0.0%	P = 0.584
	1b	5	7.9%	4	6.6%	
	2a	34	54.0%	38	62.3%	
	2b	24	38.1%	18	29.5%	
	混合型*	0	0.0%	1	1.6%	

表7 患者背景 (2)

項目	事項	PEG/R 群 (n = 63)		IFN/R 群 (n = 61)		検定結果
HCV-RNA 定量 (KIU/mL) [RT-PCR 法]	平均値	366.96		451.36		P = 0.154
	標準偏差	317.95		311.46		
	100 未満	20	31.7%	13	21.3%	P = 0.193
	100 以上 300 未満	12	19.0%	9	14.8%	
	300 以上 500 未満	10	15.9%	12	19.7%	
	500 以上 850 未満	8	12.7%	15	24.6%	
	850 以上	13	20.6%	12	19.7%	
血清中 ALT (IU/L)	平均値	118.73		121.82		P = 0.874
	標準偏差	71.49		81.81		
	45 以下	5	7.9%	11	18.0%	P = 0.991
	46 以上 100 未満	26	41.3%	16	26.2%	
	100 以上 200 未満	26	41.3%	27	44.3%	
	200 以上	6	9.5%	77	11.5%	

表8 Genotype 別ウイルス量別有効性

	Genotype	PEG/R 群	IFN/R 群	検定
低ウイルス量	1b	4/5 (80%)	4/5 (80%) *	P = 1
	2a	11/12 (91.7%)	8/8 (100%)	P = 1
	2b	2/3 (66.7%)	—	—
高ウイルス量	2a	20/22 (90.9%)	20/30 (66.7%)	P = 0.051
	2b	18/21 (85.7%)	15/18 (83.3%)	P = 1
合計	—	55/63 (87.3%)	47/61 (77.0%)	P = 0.208

* genotype 1b + 2a を含む

付けられた被験者の中で、PEG/R 群では有効期限切れの薬剤が投与された1例、IFN/R 群ではリバビリン初回投与後に投与開始前のHbが中止基準に抵触した1例を除く、PEG/R 群：63例、IFN/R 群：61例で患者背景比較および有効性の検討を行った。

2) 患者背景の比較

PEG/R 群：63例、IFN/R 群：61例の患者背景は表7に示した。両群とも約60%が男性で、平均年齢は約49歳、体重平均は約65kgであった。IFN 治療歴別では、未治療例が97例、既治療例が27例と約80%はIFN 未治療例であった。

Genotype 別の分布はIFN/R 群の genotype 1b + 2a 混合型を genotype 1 の症例として取り扱うと、genotype 1b が計10例、genotype 2a が72例、genotype 2b が42例となった。2群間に症例分布の偏りは認められなかった。

2. 有効性

1) ウイルス学的有効性

(1) 非劣性の検証、および genotype 別・ウイルス量別 SVR 率

FAS 解析においては、判定不能（欠測を含む）は分母に含めて集計した。この場合の HCV RNA 持続陰性化 (SVR) 率は、PEG/R 群：87.3%

表9 主要な背景因子ごとの HCV-RNA 持続陰性化

背景因子		PEG/R 群* (n = 63)	IFN/R 群* (n = 61)	M-H test
性別	男	38/40	32/37	P = 0.417
	女	17/23	15/24	
年齢 (歳)	65 歳以上	1/4	5/6	P = 0.167
	65 歳未満	54/59	42/55	
体重 (kg)	40 kg 超 60 kg 以下	20/26	12/20	P = 0.079
	60 kg 超 80 kg 以下	25/26	33/39	
	80 kg 超 100 kg 以下	10/11	2/2	
インターフェロン治療歴	未治療例	43/49	39/48	P = 0.133
	既治療例	12/14	8/12	
肝生検 (国際分類) staging	no fibrosis	0/0	0/0	P = 0.199
	mild fibrosis	23/26	21/25	
	moderate fibrosis	22/26	23/30	
	severe fibrosis	8/9	3/5	
	cirrhosis	1/1	0/0	
	読影不能	1/1	0/1	
肝生検 (国際分類) grading	None	0/0	0/0	P = 0.120
	Minimal chronic hepatitis	9/9	9/11	
	Mild chronic hepatitis	16/18	13/16	
	Moderate chronic hepatitis	25/31	22/30	
	Severe chronic hepatitis	4/4	3/3	
	読影不能	1/1	0/1	
HCV-RNA 定量 (KIU/mL) [RT-PCR 法]	100 未満	17/20	12/13	P = 0.267
	100 以上 300 未満	11/12	9/9	
	300 以上 500 未満	9/10	8/12	
	500 以上 850 未満	7/8	9/15	
	850 以上	11/13	9/12	
血清中 ALT (IU/L)	45 以下	5/5	7/11	P = 0.186
	46 以上 100 未満	22/26	14/16	
	100 以上 200 未満	23/26	20/27	
	200 以上	5/6	6/7	

M-H test : Extended Mantel- Haenszel test

* : 分子 ; SVR 例, 分母 : 総例数

(55/63), IFN/R 群 : 77.0% (47/61) であった。SVR 率における群間の差の 95% 両側信頼区間は -3.1 ~ 23.6% であり, 信頼区間の下限が下測同等限界値 ($-\Delta = -15\%$) を大きく上回っており PEG/R 群の IFN/R 群に対する非劣性が検証された。また, genotype 別・ウイルス量別に 2 群

間の SVR 率を比較して表 8 に示した。例数の関係で有意とはならなかったが, genotype 2 かつ高ウイルス量例における SVR 率は, PEG/R 群で 90.9% に対して IFN/R 群は 66.7% と差がみられた。ただし, この SVR 率の差は IFN/R 群の判定不能例が 6 例と PEG/R 群の 2 例に比べて多かつ

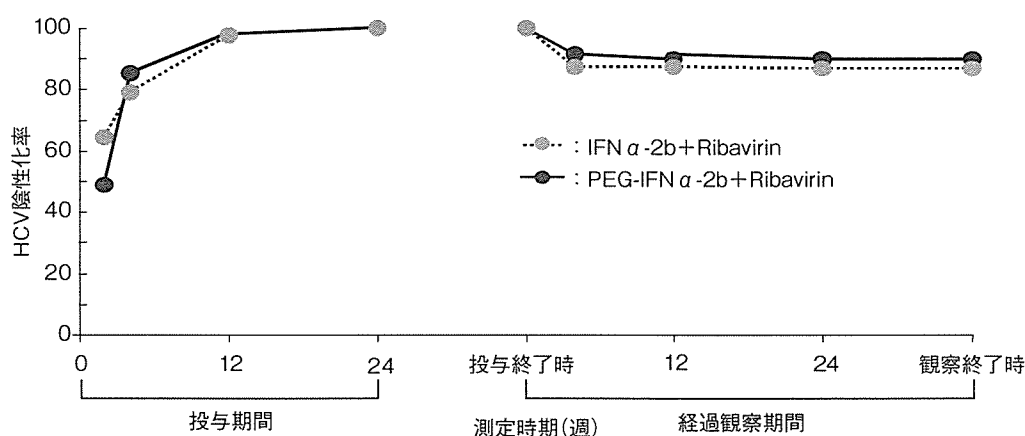


図2 投与期間および経過観察期間中のウイルス陰性化の推移

表10 ウイルス測定時期別効果予測性

測定時期	予測性	PEG/R群*		IFN/R群**	
		例数	確率	例数	確率
2週	PPV	28/31	90.3%	35/38	92.1%
	NPV	5/32	15.6%	5/17	29.4%
4週	PPV	49/53	92.5%	41/46	89.1%
	NPV	3/9	33.3%	3/9	33.3%
12週	PPV	52/53	94.5%	45/52	86.5%
	NPV	1/1	100%	1/1	100%
24週	PPV	44/48	91.7%	44/51	86.3%
	NPV	- /0	—	- /0	—

* 判定不能：1例，判定なし：1例

** 判定不能：6例，判定なし：1例

たことが関連しており，プロトコルベースで検討すると2群間に有意差は認められなかった。

(2) 層別 SVR 率

Genotype を除く患者背景要因による層別 SVR 分布を表9に示した。IFN 治療歴別に検討すると，IFN 未治療例での SVR 率は PEG/R 群で 87.8% (43/49)，IFN/R 群で 81.3% (39/48)，IFN 既治療例においては PEG/R 群 85.7% (12/14)，IFN/R 群 66.7% (8/12) と有意差は認められなかった。その他の患者背景について層別に区分しても，PEG/R 群および IFN/R 群の SVR 率に有意な差は認められなかった。

(3) ウイルス陰性化時期別有効性

投与期間および経過観察期間における HCV RNA の累積陰性化率を図2に示した。IFN/R 群では，初期2週間は IFN α-2b 6 MIU を週6回投与したため，この期間における HCV RNA の陰性化率は IFN/R 群においてやや高率であった。しかし，PEG-IFN α-2b の血中濃度の定常化にともない投与4週目におけるウイルス陰性化率は両群でほぼ同等となり，投与24週時点においては，PEG/R 群および IFN/R 群とも全例が HCV RNA 陰性となっていた。次に，ウイルス陰性時期別にウイルス学的有効性の予測を行い表10に示した。

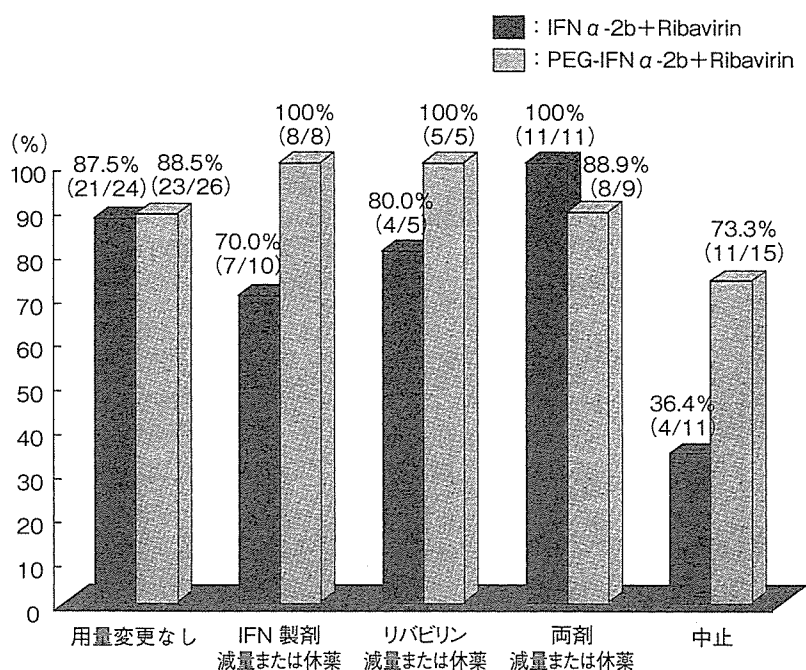


図3 投与中における治験薬剤の処置別のSVR率

表11 治療薬の処置時期とHCV-RNA持続陰性化

治験薬の処置時期	PEG/R群				IFN/R群			
	減量・休薬	投与中止	減量・休薬	投与中止	減量・休薬	投与中止	減量・休薬	投与中止
投与開始～投与2週以内	3/3	100%	0/0	—	7/7	100%	0/2	0.0%
投与2週以降～投与4週以内	3/3	100%	0/1	0.0%	4/5	80.0%	0/1	0.0%
投与4週以降～投与8週以内	4/4	100%	2/3	66.7%	5/6	83.3%	2/4	50.0%
投与8週以降～投与12週以内	7/8	87.5%	1/2	50.0%	1/2	50.0%	0/1	0.0%
投与12週以降～投与24週以内	4/4	100%	8/9	88.9%	5/6	83.3%	2/3	66.7%
合計	21/22	95.5%	11/15	73.3%	22/26	84.6%	4/11	36.4%

PPV (所定の時点でHCV RNAが陰性化した症例がSVRとなる確率) およびNPV (所定の時点でHCV RNAが陰性化せず、SVR判定でSVRとならない確率) を用いて有効性の予測を行うと、投与2週目では、PEG/R群およびIFN/R群ともPPVは90%を越えるが、NPVが15.6%あるいは29.4%とNPVの感度は不十分であった。投与4週目におけるPPVは両群ともほぼ90%を確保し、NPVも両群で33.3%に上昇していた。投与12週目におけるPPVはほぼ90%でNPVも100%と

なったが、HCV RNAが12週までに陰性化しない症例は各群わずか1例ということで、NPVを判定するには時期としては遅すぎると考えられた。

(4) 治験薬剤減量・中止の影響

治験薬剤の処置の有無別にSVR率を検討した結果を図3に示した。投与期間を通じて減量・休薬・投与中止の処置を要さなかった症例におけるSVR率は、PEG/R群で88.5% (23/26)、IFN/R群で87.5% (21/23) と有意差は見られなかった。