

Fig. 5a,b. Histology of the liver. **a** In the cancerous liver tissue, large nuclei are present in the hepatocytes. **b** In the noncancerous liver tissue, fibrous thickening can be observed in the region of the central vein (CV). H&E, $\times 100$

report of the Liver Cancer Study Group of Japan, for 1998 to 1999, for HCC patients, the positivity rate for antibody to hepatitis C virus (HCV) was 72.3% and the HBsAg positivity rate was 16.8%.⁵ There have been some reports that HCC arose in patients with congestive liver disease, especially in those with the BCS, but there have been no previous reports of HCC occurring with cardiac cirrhosis.

Congestive liver disease is caused by gross outflow block to the hepatic vein. Structural and functional obstruction of the hepatic vein, the inferior vena cava (IVC), and the right atrium impedes hepatic venous drainage, and causes severe chronic venous congestion and centrilobular hypoxia of the liver. With cardiac cirrhosis, hypoxia of the liver results from decreased hepatic blood flow (due to left-sided heart failure) and from venous congestion (secondary to right-sided heart failure). Long-term hypoxia causes fibrosis of the liver, and the liver progresses to cirrhosis. The prognosis of patients with cardiac cirrhosis depends only on the cardiac disease. It is generally accepted that a small number of these patients develop liver failure and esophageal varices.⁶ There has been only one report of HCC due to cardiac cirrhosis (by Ho et al.⁷). However, as they did not check for HCV infection, there is a possibility that this was an underlying factor.

To investigate the relationship between congestive liver disease and HCC, many investigators have studied the hepatocarcinogenesis of BCS, a disorder caused by obstruction of the hepatic vein or the hepatic portion of the IVC. In particular, membranous obstruction (web formation) of the IVC (MOVC) is more frequently associated with HCC than primary hepatic vein thrombosis (classical BCS). Many investigators have reported cases of HCC that arose in patients with MOVC,⁸⁻¹¹ although the etiology is still unknown. Histologically, many Japanese patients with noncancerous liver tissue with MOVC showed cirrhosis, but congestive liver and liver fibrosis have been observed without cirrhosis in

South Africa.¹² Matsui et al.¹¹ reported that HCC developed in 3 of 12 patients with MOVC during a 15-year follow-up period. The hepatitis B viral markers were positive in 1 of these 3 patients with HCC, but the other 2 patients were negative for all viral markers, such as HBV, HCV, hepatitis G virus (HGV), and TT virus (TTV). The noncancerous liver tissues of the HCC patients were cirrhotic. Matsui et al.¹¹ suggested that chronic congestion of the centrilobulus results in progressive liver-cell necrosis, which is compensated for by liver-cell regeneration, and, hence, increased DNA synthesis.

According to the Fourteenth Report (1996-1997) of the Liver Cancer Study Group of Japan, of HCC patients in Japan, the rate of elderly (over age 60) incidence is as high as 72.9%, while the rate of juvenile (under age 40) incidence is 1.1%. Many investigators have reported that there were some differences between elderly and juvenile HCC, with one of the major differences being the positivity rate for HBsAg. In juvenile HCC, it was as high as 66.7%-91.0%,¹⁻⁴ but the rate was only 16.8% of all HCC patients in the Fifteenth Report (1998-1999) of the Liver Cancer Study Group of Japan.⁵ In our patient, both HBsAg and antibody to HCV were negative. Histologically, HBsAg and HBcAg were negative according to the immunostaining of the cancerous and the noncancerous liver tissues. Another difference between elderly and juvenile HCC is in the degree of progression. Juvenile HCC more frequently starts with symptoms than the elderly type. The most common symptom is abdominal pain, reported for 53.8%-80.0% of juvenile HCC.¹⁻⁴ Because the early stage of juvenile HCC tends to lack subjective symptoms, HCC has already progressed to an advanced stage in juvenile patients when symptoms, such as abdominal pain, appear.

In our patient, both HBV and HCV viral markers were negative. There had been no background factor of liver disease, except for liver congestion associated with

chronic heart failure. This patient represents the first reported case of HCC arising from cardiac cirrhosis in a juvenile. The incidence of HCC in patients with congestive liver disease can be expected to increase in the future, as the survival time is prolonged by advances in treatment for chronic heart failure. Therefore, we would like to emphasize that patients with congestive liver disease should be followed, taking the possibility of HCC occurrence into account.

References

1. Furusawa A, Unoura M, Notsumata K, Morioka T, Hayakawa K, Matsushita E, et al. Clinicopathological study of juvenile hepatocellular carcinoma (in Japanese with English abstract). *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi (Jpn J Gastroenterol)* 1989;86:2765-72.
2. Fukushima H, Hirai K, Iwai I, Aoki Y, Fujimoto T, Tanaka M, et al. Juvenile hepatocellular carcinomas. A clinical study (in Japanese with English abstract). *Gan no Rinsho (Jpn J Cancer Clin)* 1991;37:1045-8.
3. Kondo S, Segawa T, Ichinose K, Etoh T, Ura K, Matsumoto T, et al. A study of juvenile hepatocellular carcinoma (in Japanese with English abstract). *Nippon Syokakibyo Geka Gakkai Zasshi (Jpn J Gastroenterol Surg)* 1991;24:1196-200.
4. Iwasaki T, Ku Y, Saitoh Y. Clinical characteristic of juvenile hepatocellular carcinomas (in Japanese with English abstract). *Nippon Rinsyo Geka Igakukai Zasshi (Jpn J Clin Surg)* 1993;54:1752-7.
5. Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, et al. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* 2004;28:21-9.
6. Sekiyama T, Nagano T, Aramaki T. Congestive (cardiac) cirrhosis (in Japanese with English abstract). *Nippon Rinsho (Jpn J Clin)* 1994;52:229-33.
7. Ho S, Brown R, Fitzgibbon B. Hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis. *Med J Aust* 1990;152:553-4.
8. Nakamura T, Nakamura S, Aikawa T, Suzuki O, Onodera A, Karoji N. Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and the hepatic veins. Report of 18 cases and review of the Japanese literature. *Angiology* 1968;19:479-98.
9. Kage M, Arakawa M, Kojiro M, Okuda K. Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1992;102:2081-90.
10. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol* 1995;22:1-9.
11. Matsui S, Ichida T, Watanabe M, Sugitani S, Suda T, Takahashi T, et al. Clinical features and etiology of hepatocellular carcinoma arising in patients with membranous obstruction of the inferior vena cava: in reference to hepatitis viral infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1205-11.
12. Kew MC, McKnight A, Hodgkinson J, Bukofzer S, Esser JD. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks. *Hepatology* 1989;9:121-5.

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 收 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 順天堂大学医学部付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
24 週間	24 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 α -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 減量時のリバビリンの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 α -2bは、投与期間を通じて、毎週、同じ曜日に投与した。

(2) IFN α -2b

IFN α -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) リバビリン

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 α -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 α -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10 g/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
		人数	割合	人数	割合	
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くと、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

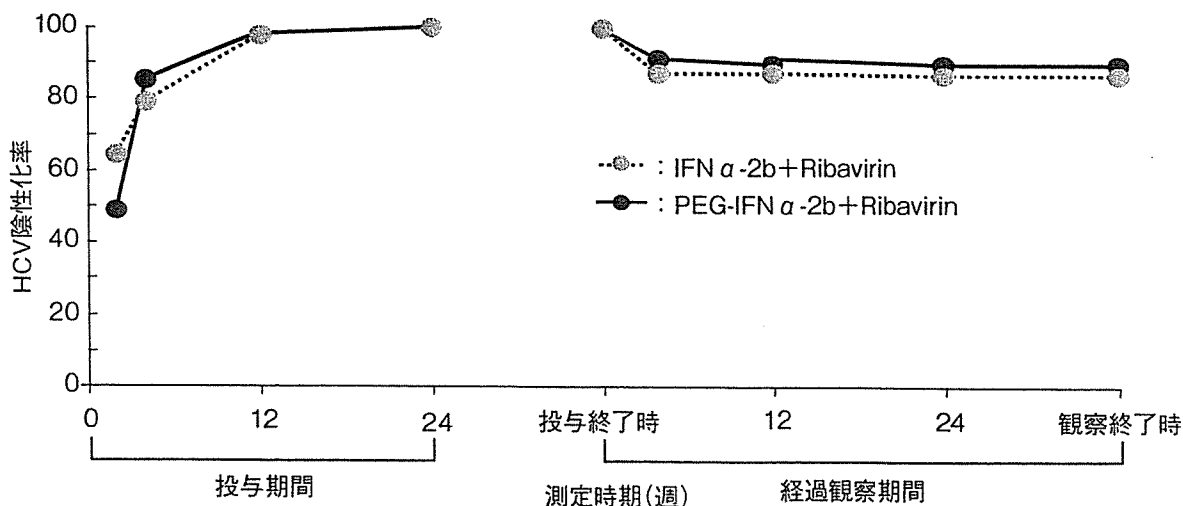


図2 投与期間および経過観察期間中のウイルス陰性化の推移

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。

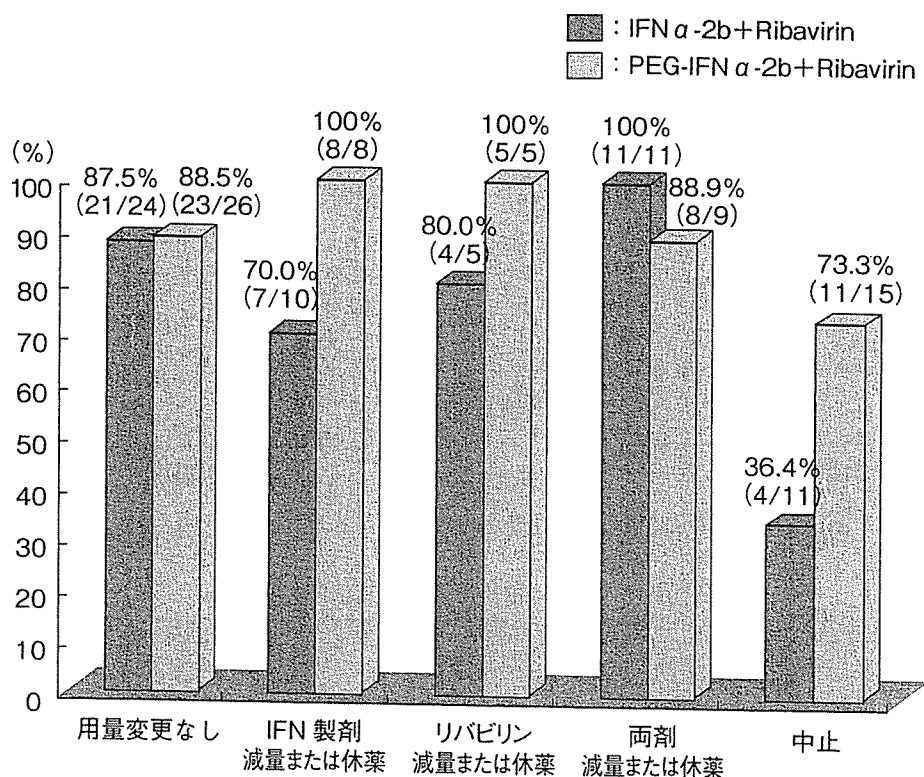


図3 投与中における治験薬剤の処置別のSVR率

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	
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。

表 12 累積服薬率別 SVR 率

		PEG/R 群				IFN/R 群			
		IFN 製剤服薬率							
		≥ 95%	≥ 50% -<95%	< 50%	計	≥ 95%	≥ 50% -<95%	< 50%	計
Riba 服 薬 率	≥ 95%	26/29 (90%)	8/8 (100%)	-	34/37 (92%)	24/27 (89%)	8/11 (73%)	-	32/38 (84%)
	≥ 50% -<95%	4/5 (80%)	11/11 (100%)	2/3 (67%)	17/19 (89%)	4/5 (80%)	9/9 (100%)	-	13/14 (93%)
	< 50%	-	1/1 (100%)	3/6 (50%)	4/7 (57%)	-	0/1 (0%)	2/8 (25%)	2/9 (33%)
	計	30/34 (88%)	20/20 (100%)	5/9 (56%)	55/63 (87%)	28/32 (88%)	17/21 (81%)	2/8 (25%)	47/61 (77%)

表 13 SVR に関連する要因の検討 (Logistic 回帰分析)

要因	Odds 比	P 値
性 (男→女)	0.213 (0.058-0.781)	0.0197
HCV RNA 量 (< 300/-499/-848/ > 850)	0.430 (0.2350-0.785)	0.0060
白血球数 (5000 未満→ 5000 以上)	4.903 (1.180-20.367)	0.0287
血小板数 (16 万未満→ 16 万以上)	7.211 (1.623-32.035)	0.0094
IFN 製剤減量 (有→無)	0.208 (0.041-1.047)	0.0568
IFN 製剤投与期間 (12 週以上→ 12 週未満)	0.029 (0.006-0.154)	< 0.0001

PEG/R 群では、PEG-IFN α -2b あるいはリバビリンの減量を行っても SVR 率の低下はみられなかったが、IFN/R 群では IFN α -2b あるいはリバビリンの減量により SVR 率がやや低下していた。また、両剤の投与を中止しても、PEG/R 群の SVR 率は 73.3% (11/15) とわずかな低下にとどまったが、IFN/R 群では 34.6% (4/11) までに低下していた。IFN/R 群では治験薬剤の減量により SVR 率が低下傾向にあったことから、減量・休薬が必要となった時点別に SVR 率を検討し表 11 に示した。IFN/R 群では投与 2 週目以降に減量・休薬が必要となった症例での SVR 率が PEG/R 群に比べてやや低下していた。同じく表 11 に、投与中止時期別の SVR 率を示したが、両群とも投与開始 4 週以内に投与を中止した症例から SVR となった症例は認められなかった。なお、これら

投与 4 週以内に投与を中止した症例中、PEG/R 群の 1 例、IFN/R 群の 1 例では投与終了時には HCV RNA が陰性化していた。

次に、服薬率が SVR 率に与える影響を検討した (表 12)。ほぼプロトコルどおりに服薬が可能であった症例を既定の 95% 以上服用例とし、服薬不十分を 50% 未満とした。服薬率を群別に検討しても、2 群間の SVR 率に有意差は認められなかったが、両群とも IFN 製剤あるいはリバビリンの服薬率が 50% 未満に低下すると服薬率が 50% 以上であった症例に比べて SVR 率は明らかに低下していた。ただし、低下の程度は IFN/R 群で大きかった。両剤の投与がほぼ完全 (95% 以上) に実施された症例中、両群とも 3 例でウイルス学的に無効となった症例が存在した。6 例中 5 例は女性で、いずれも genotype 2 の症例であっ

表 14 Genotype 2 症例での再燃要因 (Logistic 回帰分析)

要因	Odds 比	P 値
性 (男→女)	> 999.999 (3.346- > 999)	0.0240
F stage (F0-1 → F2-4)	0.048 (0.002-0.906)	0.0428
HCV RNA 量 (< 300/-499/-848/ > 850)	6.383 (1.237-32.007)	0.0242
好中球数 (200 未満→2000 以上)	0.023 (< 0.001-0.751)	0.0340
リンパ球数 (2000 未満→2000 以上)	0.100 (0.007-1.459)	0.0923
IFN 製剤減量 (有→無)	14.013 (0.831-236.379)	0.0671
リバビリン休薬 (有→無)	0.012 (< 0.001-0.824)	0.0404

た。4例では HCV RNA が4週目までに陰性化しており、高ウイルス量であった1例の陰性化は24週目であった。残りの1例は genotype 1/低ウイルス量の症例で、投与早期にウイルスが陰性化した。終了後早期にウイルスの再燃がみられた。これら症例では多くが女性で体重も 60 kg 未満であったという以外、特に無効要因は認められていない。なお表には示さないが、各薬剤とも服薬率がプロトコールの 80% 以上、投与期間が 80% 以上の症例における SVR 率を比較すると、PEG/R 群では 92% (35/38)、IFN/R 群は 87% (39/45) と大差なかった。一方、いずれかが 80% 未満となっていた症例における SVR 率は、PEG/R 群で 80% (20/25) に対して IFN/R 群では 50% (8/16) と有意差 (P = 0.095: Fisher) はないものの PEG/R 群でやや SVR 率が高くなっていた。

2) SVR に対する影響因子

SVR に影響を与える患者要因を検討した。要因としては、投与群 (PEG/R, IFN/R)、性、年齢 (65 歳以上、未満)、体重 (60 kg 以上、未満)、IFN 治療歴 (未治療、既治療)、Stage (F0-1, F2-4)、Grade (A0-2, A3-4)、Genotype (1, 2)、ウイルス量 (300 KIU/mL 未満, 300 ~ 500 KIU/mL 未満, 500 ~ 850 KIU/mL 未満, 850 KIU/mL 以上)、ALT (100 IU/L 以上、未満)、WBC (5,000/mm³ 以上、未満)、好中球数 (2,000/mm³ 以上、未満)、血小板数 (16 万 /mm³ 以上、未満)、Hb (14 g/dL 以上、未満)、リバビリン減量の有無、IFN 製剤減量の有無、リバビリンおよび IFN 製剤中止の有無、リバビリン投与期間 (12 週以上、未満)、

IFN 製剤投与期間 (12 週以上、未満)、リバビリン服薬率 (80% 以上、未満)、IFN 製剤服薬率 (80% 以上、未満) とした。Stepwise に変数を選択した後の多変量 Logistic 回帰分析による結果を表 13 に示した。治療法および genotype は有意な独立因子とは選択されなかった。最も大きな影響要因は IFN 製剤投与期間であり、その他に HCV RNA 量、血小板数、性、白血球数が独立因子として選択された。また、SVR とならなかった症例の多くは女性、高齢、体重が 60 kg 未満、クレアチニン低値とリバビリンの血中濃度が上昇しやすい症例であった。

3) ウイルス学的再燃要因

Genotype 2 の症例では HCV RNA が早期に陰性化するにもかかわらず投与終了後早くにウイルスが再燃する症例が少数ではあるが存在することが知られている。IFN/R 群の 1 例で、投与 2 週目にウイルスが陰性化し、しかも投与が 24 週間完了したにも関わらず投与終了後にウイルスの再燃がみられた。さらに、投与 4 週目までに HCV RNA が陰性化し、投与が完了した症例中、PEG/R 群で 1 例、IFN/R 群の 2 例で投与後にウイルスの再燃をみた。これら 4 例中 2 例では治験薬の両剤が減量されていたが、他の 2 例は減量・休薬もなされていなかった。なお、上記 4 例および投与 2 週以内にウイルスが陰性化した。早期投与中止のためウイルスの再燃をみた 2 例も含めてすべて genotype 2a の症例であったことから、genotype 2 の症例に限定して投与終了後のウイルス再燃要因を検討した。検討要因としては、上記の SVR

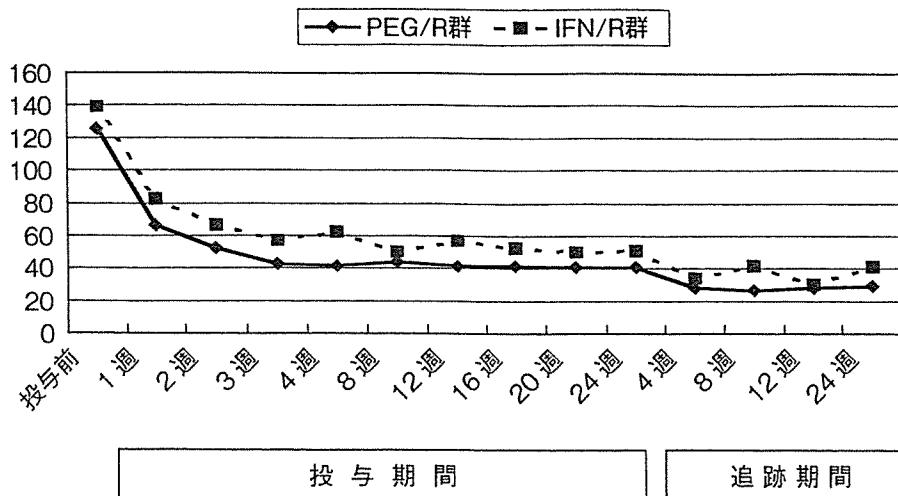


図4 投与中および経過観察期間中のALT平均値の推移

に対する検討と同じ項目を用い、多変量 Logistic 回帰分析の結果を表 14 に示した。女性、F0-1、HCV RNA 高値、好中球数 2,000/mm³ 未満、リバビリン休薬ありが独立した影響要因と選定された。

4) 肝機能改善度

FAS 集団を対象とした場合の投与終了後 24 週目の ALT 正常化率は、PEG/R 群で 81.0 % (51/63)、IFN/R 群で 57.4 % (35/61) であった。ただし、PEG/R 群で 8 例、IFN/R 群では 19 例が判定不能であったことがこの有効率に大きく影響していた。このため、ALT に関する有効性について ALT 平均値を用いて検討し、図 4 に示した。IFN/R 群では各ポイントにおける ALT 変動幅が特に大きく、両群の ALT 推移は統計学的には有意とはならなかった。なお、SVR と ALT 持続正常化との関連を ALT 持続正常化判定不能を除いて検討すると、PEG/R 群では 50 例中 48 例 (96%) [SVR 例中残り 5 例は判定不能]、IFN/R 群では 40 例中 35 例 (87.5%) [SVR 例中残り 7 例は判定不能] で ALT が持続正常化していた。SVR にもかかわらず ALT が持続正常化しない 7 例の症例背景に一定の傾向はみられなかったが、体重は 53.8 ~ 97.5 kg と 70 kg 以上の症例が 5 例存在していた。

3. 安全性

1) 減量・休薬・中止率

安全性に関わる治験薬剤の投与中止率は、

PEG/R 群: 20.6% (13/63)、IFN/R 群: 14.8% (9/61) と有意な差は見られなかった。IFN 製剤あるいはリバビリンの減量率は、PEG/R 群で 39.7 % (25/63)、IFN/R 群で 39.7 % (24/61)、また両剤の休薬率は PEG/R 群で 7.9 % (5/63)、IFN/R 群で 9.8 % (6/61) であり、ともに両群間に有意差は認められなかった。

2) 副作用発現頻度

PEG/R 群および IFN/R 群の安全性のプロファイルは、これまでの報告の範囲内であった。いずれかの投与群において、50%以上の症例で認められた有害事象は、悪心、倦怠感、発熱、悪寒、胃腸障害、食欲不振、白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、Hb 減少であった。投与期間中、注射部位の有害事象を除き大部分の有害事象は IFN/R 群において PEG/R 群よりも高頻度に発現した。特に、IFN/R 群においてインフルエンザ様症状、消化器症状および呼吸器系の有害事象が多く認められた。臨床検査値では主に、PEG/R 群で白血球数減少、好中球数減少および溶血に関連する検査値の異常が多く認められ、IFN/R 群では ALT の上昇が認められた。

投与期間中に認められた自覚症状、他覚所見および臨床検査値異常変動は、いずれも投与終了とともに観察期間中に改善すると考えられた。血液学的検査項目である Hb、好中球数、血小板数については投与期間中に減少し経過観察期間中に投与前値への回復が認められた。なお、観察期間中

に消化器症状および感染症（主に咽頭炎）が認められていたがこれらは通常の観察時にもよく認められるものであった。

4 考 察

今回の試験から genotype 1 かつ低ウイルス量の症例、あるいは genotype 2 の症例における PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/週とリバビリン 600 ~ 1,000 mg/日 (PEG/R) を 24 週間併用投与した場合の極めて高い有効性が確認された。試験の目的が非劣性の証明であったため IFN α -2b とリバビリン (IFN/R) の 24 週併用投与に比べて有意とはならなかったが、症例数設定によるものであり、SVR 率では 10% 上回っていた。確かに、今回の成績からは PEG/R の極めて高率な有効性が示されたが、この強力な治療法を抗ウイルス薬の有効性が比較的高い genotype 1/ 低ウイルス量および genotype 2 の治療に導入する意義を検証してみた。これら症例に対する国内における初期の IFN 単独療法の検討はほとんどが初回治療と想定される。しかも、それらの大規模検討成績はほとんどが retrospective な調査であり、prospective な研究と比較するには問題を残すが、SVR 率としては約 60% と報告^{13~16)} されている。一方、prospective に IFN 再治療例のみを対象とした豊田らの検討¹⁷⁾ では SVR 率は約 30% と低下している。2001 年からはリバビリン併用療法が主流となったことから、豊田ら¹⁷⁾ の同一検討集団において研究された IFN α -2b とリバビリン併用投与の SVR 率は 70% であり、今回の検討における IFN 既治療例における IFN α + リバビリン投与群の SVR 率 67% とよく一致している。今回の検討における IFN 既治療例に対する PEG-IFN α -2b + リバビリン併用投与の SVR 率は 86% となっており、IFN 既治療例では PEG-IFN α -2b をリバビリンと併用すべきと考えられる。IFN 未治療の genotype 1/ 低ウイルス量あるいは genotype 2 症例に対する IFN α -2b + リバビリン併用療法の有効性に関するまとまった国内臨床研究はまだ報告されていない。海外における検討では genotype

2/3 を対象としたものであるが投与期間が 24 週あるいは 48 週に関わらず 64 ~ 69% と報告^{18~19)} されている。今回の検討では SVR 率 81% という結果であり、有効性がやや低いとされる genotype 3 を含まないことを考慮すると近似した結果とも考えられる。今回の PEG-IFN α -2b + リバビリン併用投与を用いた IFN 未治療例に対する SVR 率はさらに上昇して 88% という結果であり、海外における 24 週投与で 93%²⁰⁾ という結果とよく一致していた。PEG-IFN 単独投与における genotype 2 の症例に対する国内臨床検討も PEG-IFN α -2a で報告²¹⁾ されているが 180 μ g 投与で 71% (24/34)、低用量の 90 μ g 投与では 50% (9/18) であり、多くの症例では 180 μ g から 90 μ g への減量が必要であることから従来型の IFN 製剤投与時の有効性と大きく異なっていない。したがって、PEG-IFN α -2b とリバビリン併用療法は IFN 未治療の genotype 2 や genotype 1 かつ低ウイルス量の症例においても最強の治療法と考えられる。

次に genotype 別・ウイルス量別に今回の有効性を FAS 解析でみると、genotype 2 で高ウイルス量の症例では PEG/R 群が IFN/R 群に比べて有効性が優っていた。Zeuzem²⁰⁾ らの検討においても genotype 2/ 高ウイルス量例に対する SVR 率は 91% と今回の検討とほぼ一致している。国内での genotype 1/ 高ウイルス量例における検討ではリバビリンを併用投与すると投与前のウイルス量は有意な影響因子とはされていない⁹⁾ が、Weiland ら²²⁾ と同じく今回の検討では genotype 2 に限定（データは示さない）してもウイルス量が SVR に対する寄与因子と選択されていた。このため、genotype 2 の症例でも高ウイルス量の症例においてはやはり PEG/R を第一選択とすべきと考える。Genotype 1 かつ低ウイルス量に限定した臨床検討は少ない。飯野は全国アンケート調査の結果¹³⁾ からウイルス排除率は 39% と報告している。PEG-IFN α -2a の国内検討²¹⁾ では 48 週投与ということもあり 50 ~ 57% とされている。これら症例に対する IFN α -2b + リバビリンの報告は少ないが、今回の検討では少数例ではあった

が80%のSVR率が認められた。なお、genotype 1/低ウイルス量例に対するPEG-IFN α -2b + リバビリンの6カ月投与の成績として、海外ではZeuzemら²³⁾が50%と報告している。Mannsら²⁴⁾の48週投与時の71%に比べて投与期間短縮のため再燃率が37%にも上昇している結果がSVR率の差に関係していると発表している。今回の成績は少数例であるが80%と高率であった。なお、Zeuzemら²³⁾の検討では投与16週未満と投与期間が不十分であった症例が有効性の低下原因となっており、さらに投与4週以内にウイルスが陰性化していた症例でのSVR率は89%であったことから、24週間投与できればわれわれの成績に近づくものと考えられる。いずれにしても、genotype 1で低ウイルス量の症例にはリバビリンの24週間併用投与が勧められる。

Genotype 2の症例では上記のようにPEG-IFN + リバビリン併用療法の導入により極めて高い有効性が期待できることから、最近の研究は投与期間の短縮化および低投与量の可能性にターゲットが移ってきている。Mangiaら⁴⁾は、PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg にリバビリンを1,000 ~ 1,200 mg/日併用して、至適投与期間の検討を行っている。Genotype 2の症例にPEG-IFN α -2b の1.0 μ g/kg にリバビリンを併用投与した場合の24週間投与時のSVR率は76%とZeuzemら²⁰⁾のPEG-IFN α -2b を1.5 μ g/kg 投与したときの93%に比べてやや低率となっていた。今回の検討におけるPEG-IFN α -2b + リバビリン併用時ではPEG-IFN α -2b の投与量を減量しても有効性の低下はなかったが、初期は1.5 μ g/kg 投与していたことから、初期投与量の差がこのSVRの低下に関連している可能性も考えられる。なお、PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg を12週投与した場合のSVR率は82%と24週投与時と大差なく、特に投与開始4週以内にウイルスが陰性化していた症例に限定するとSVR率は89%にまで上昇することから、投与4週以内にウイルスが陰性化した場合は投与期間が12週でも十分有効性が期待できると報告している。別に、投与4週目のウイルス陰性化例を対象に投与期間を14週、あるいは

16週とする試験が進行中^{25,26)}である。また、PEG-IFN の投与量を減量する検討はPEG-IFN α -2a でも行われている²⁷⁾。Genotype 2あるいはgenotype 1で低ウイルス量の症例において投与期間の短縮という観点から今回の成績を検討した。4週以内の投与中止例ではSVR例が見られないことから、少なくとも4週以上の投与は必要で、中止時期が12週以降であれば有効性の低下は低いことから12週以上の投与があれば有効性はある程度確保されたと考えられた。服薬率の点からもリバビリンあるいはPEG-IFN α -2b が50%以上投与されておれば90%を越える症例でSVRが得られていることから、12週以上の投与があれば有効性の低下は低いと想定される。ただし、SVRに対する影響因子として、IFN 製剤の投与期間および減量の有無が選択されていた。また、genotype 2症例における投与終了後のウイルス再燃要因の検討から、リバビリンの投与期間が短くなると再燃リスクが上昇することも示された。したがって、安易な投与期間の短縮化は避けるべきである。ただし、服薬率が80%未満の症例におけるSVR率は有意ではないもののPEG-IFN α -2b 投与時が高率であり、服薬率が50%を割ってもPEG-IFN α -2b 投与時の有効性の低下はIFN α -2b 投与時に比べて低かった。この結果は両製剤の血中残存性の差を示すものと考えられた。投与量については、減量・休薬時期とSVR率との関係からPEG-IFN α -2b とリバビリン併用投与では有効性の低下がほとんどないことから、PEG-IFN α -2b あるいはリバビリン投与量を減量しても有効である症例の存在が予測され、今後の検討課題と考える。

海外における検討で4週目のウイルス陰性化例では投与期間を短縮できる可能性があることとされることから、ウイルス陰性化時期と効果予測性を検討すると、2週、4週、12週ともPPVはほぼ90%であり、陰性化する症例頻度から考えると海外報告と同じく4週目までのウイルス陰性化が投与期間の短縮を考える上で重要なポイントと判断された。しかしながら、投与4週目におけるNPVは低い。投与早期にウイルスが陰性化した

症例,あるいは服薬率がほぼ100%であった症例からの再燃も確認されている。さらに,投与期間の短縮で再燃率が上昇したと考察されていることから,投与期間の短縮化が期待できるのは特定の集団であり,原則は24週投与が望ましい。

今回の試験期間中に有害事象のため投与が中止となった症例は,PEG-IFN α -2b + リバビリン併用で約20%, IFN α -2b + リバビリン併用で約15%とPEG-IFN α -2b 投与例でやや多い傾向にあった。さらに, genotype 1/高ウイルス量例を対象とした試験⁹⁾における初期24週間の中止率(約12%)と比較しても高率になっていたが,統計学的には有意差はなかった。中止原因となった有害事象および中止後の転帰もいずれの群と比較しても差は認められないことから,中止率のわずかな上昇はみかけの数字と考えた。有害事象の発現率もPEG-IFN α -2b 投与例での注射部位反応を除いて両群に差はなかった。ただし,好中球数および血小板数減少については,飯野らが既に報告⁹⁾しているようにPEG/Rでやや強いことから,血球系の有害事象発現が危惧されるような症例に関しては,慎重な薬剤選択が必要である。

5 結 論

Genotype 1かつ低ウイルス量,あるいは genotype 2の症例に対してはIFN単独投与でも一定の有効性が報告されている。今回これらの症例を対象として,世界的にC型慢性肝炎に対する標準的治療とされているPEG-IFN α -2bとリバビリン併用療法の有効性・安全性を,国内ではIFN既治療例に限って承認されているIFN α -2bとリバビリン併用療法と比較した。研究の目的が非劣性の証明にあったため,症例数の関連からウイルス学的有効性(SVR率)は有意とはならなかったが,PEG-IFN α -2b投与が優れるという結果が示された。治験薬剤減量例でも有効性の低下はほとんど認められず,投与中止例でも12週以降であれば有効性の低下は低いことから,安全性を考えると投与期間の短縮,あるいは少量からの投与開始も考えられるが,PEG-IFN α -2bあるいはリ

バビリンの投与期間がSVRや投与終了後の再燃に影響を与えること,投与4週目のNPVは低率であることから,これらは今後の検討課題である。今回の結果からは,短期の週1回投与で十分な有効性を確保することが可能という点から,抗ウイルス剤の有効性が高いとされる genotype 1/低ウイルス量や genotype 2の症例に対してもPEG-Intron 1.5 μ gとリバビリン併用療法が推奨される。

文 献

- 1) EASL international Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26–28 Feb. 1999 Consensus Statement. *J Hepatol* 30 : 956–961, 1999
- 2) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement—Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36 : S3–S20, 2002
- 3) Strader DS, Wright T, Thomas DL et al : AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39 : 1147–1171, 2004
- 4) Mangia A, Santoro R, Minerva N et al : Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352 : 2609–2617, 2005
- 5) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E et al : International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 250–257, 2005
- 6) Buti M, Lurie Y : Extending combination therapy with Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology* 37 : 1226–1227, 2003
- 7) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P et al : Longer treatment duration with Peginteron alfa-2a (40KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy; Final results of the randomized, multicenter TERA-VIC-4 study. *Hepatology* 40 (suppl. 1) : 218A, 2004: abstract 126.
- 8) Payen C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P et al : Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: the GEMHEP GenoCII study. *J Viral Hepatitis* 12 : 405