

治療効果に関係することが報告された (Table 1)¹¹⁾. 米国の報告でも Core 領域の 70 番目のアミノ酸置換が抗ウイルス作用に関係することが示された¹²⁾.

Consensus Statement 4:

Core 領域の 70 番目, 91 番目のアミノ酸置換は, IFN・RBV 併用療法における SVR, NVR に関係するため, 治療前に測定すべきである. (Level 2a, Grade B)

また NS5A 領域の aa2334-2379 (IFN/ribavirin resistance determining region, IRRDR) のアミノ酸変異数が PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果に関係するという報告もある¹³⁾. さらに新規治療薬であるプロテアーゼ阻害剤では, NS3 領域の遺伝子変異が耐性に関係すると報告されている. 一方, 発癌との関係では, Core 領域のアミノ酸置換の有無や NS3 蛋白の二次構造が関係するという報告もなされているが, これらの点に関しては, さらなる検討が必要である.

3. 自然経過と IFN 治療適応 (高齢者, PNALT を含む)

C 型急性肝炎の 60~80% が慢性化するとされているが, 輸血後肝炎以外では感染時期が特定できないことが多く, また, 無症状で緩徐な経過をたどることが多いため C 型慢性肝炎の自然史には不明な点が多い. 比較的若く HCV に感染した者を追跡した欧米の報告では, HCV 感染が感染者全体の生命予後に与える影響は少なく, 20 年近く経過した症例でも多くは肝線維化の進展も軽度にとどまるとしている¹⁴⁾. この成績は, 輸血後肝炎患者においては平均 20 年~30 年の経過で肝硬変へ進展し, 平均 30 年~40 年の経過で肝癌を併発するというわが国の報告とは進展速度が大きく乖離する¹⁵⁾. 一方, C 型慢性肝炎の肝線維化の進展度と肝癌の発生との間の密接な関連性は多くの論文で示されており, わが国における肝硬変の年率発癌率は 5~8% に至る (Table 2)¹⁶⁾. このため, 以下のコンセンサスが得られた.

Consensus Statement 5:

わが国の肝硬変患者の年率発癌率は欧米より高く, 5~8% であることを考慮して治療適応を選択すべきである. (Level 2b/3, Grade B)

C 型慢性肝炎患者の線維化の進展速度は症例によりまちまちであるが, Poynard T ら¹⁷⁾は無治療の C 型慢性肝炎平均の年率肝線維化進展率が 0.133 (stage) であると報告し, Shiratori Y ら¹⁸⁾も同様に 0.10 (stage) であるとしている. ALT 持続正常の C 型慢性肝炎患者では線維化の進展はさらに緩徐で, 5 年後の肝組織の線維化

に著変なかったとする報告や, 年率肝線維化進展率が平均 0.05 (stage) であったとする報告がある¹⁹⁾. 最近では, アルコール多飲以外にも, 肝組織への鉄の過剰沈着, 肝脂肪化, インスリン抵抗性が C 型慢性肝炎の肝線維化を促進する因子であり, 生活習慣の改善が重要であるとされている.

以前より血清 ALT 値の高い肝硬変では発癌率が高かったが, ALT 値が 40 IU/l 以下の C 型慢性肝炎でも血清 ALT 値と発癌率が関連することが示された. 実際の臨床の場では, C 型慢性肝炎患者の血清 ALT 値は 30 IU/l 以下に治療の目標値を設定すべきである.

Consensus Statement 6:

肝発癌予防のためには ALT 値を 30 IU 以下に保つべきである. (Level 2a, Grade A)

また, わが国で C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療が始まって 20 年以上が経過し多くの患者が著効を得ているが, 著効後にも肝癌が発症することが知られ, 治療前の肝組織の線維化進展例, 高齢者, 男性に肝癌併発のリスクが高いことが報告されている. Burno S ら²⁰⁾は著効を示した肝硬変症例の年率発癌率は非著効例の 3 分の 1 ではあるが, 依然, 0.66% であることを示した.

Consensus Statement 7:

C 型慢性肝炎や肝硬変患者では定期的な肝癌のスクリーニング検査を行うべきである. IFN 治療で著効が得られても, 特に肝線維化進展例, 高齢, 男性患者では肝発癌のリスクが高く, 定期的な画像診断・腫瘍マーカーによる検査が引き続き必要である. (Level 2b, Grade A)

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法では Peg-IFN・RBV 併用療法が第一選択の治療法であるが, 両薬剤には多くの副作用がある. 特に高齢者ではグレード 3 以上の副作用の発生率が高く, 両薬剤の減量を余儀なくされることも少なくない. しかし, IFN 治療の年齢制限については, 上限なし 35%, 75 歳まで 64% という意見であり, わが国では高齢者にも積極的に IFN 治療を導入していることが明らかとなった. AASLD のガイドラインでは, 治療適応は病態の重症度, 副作用のリスク, 完治の可能性, 生命予後への影響, 患者の治療への意欲などを総合的に捉え, 個別化して判断すべきであるとしている¹⁾. さらに, Zeuzem S ら²¹⁾が遺伝子型 1 型の ALT 持続正常の C 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN・RBV 併用療法の著効率が 40% であることを報告

して以来、わが国でも ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療が広く行われるようになり、「肝癌抑制を目指した ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン」が示されている（厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業熊田班）。同班の共同研究において、ALT 正常例であっても血小板数が 15 万以下では、組織学的に繊維化が進展している症例が多いことが明らかにされた (Fig. 2)²²⁾。今回のパネルディスカッションにおいても、IFN の投与対象として下記のコンセンサスが得られた。

Consensus Statement 8:

IFN 治療は肝組織の Grade/Stage をふまえ、心身の状態、完全著効や生命予後改善の可能性、重篤な副作用を惹起する可能性を個別に評価して考慮する。特に高齢者においても、肝疾患が生命予後を規定する場合には、安全性に十分配慮し IFN 治療を考慮すべきである。(Level 6/3, Grade A)

Consensus Statement 9:

HCV RNA 陽性で治療禁忌に該当しない成人は、原則として IFN 治療適応がある。肝発癌抑制を目指した場合、ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ μ l 未満であれば IFN 治療の適応であり、経過観察中に ALT 31 IU/l 以上となった症例も治療を考慮すべきである。ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ μ l 以上では原則経過観察であるが、治療の希望が強い場合、年齢、ウイルス量と遺伝子型、肝繊維化の進展度、合併症の有無、副作用の素因を総合的に評価し、治癒の可能性と治療のリスクをふまえて治療を考慮すべきである。(Level 3, Grade B)

2) 治療

1. PEG-IFN・RBV 併用療法

わが国では、PEG-IFN・RBV 併用療法に対して 2 つの全国臨床試験が行われた²³⁾²⁴⁾。その結果、本療法は低ウイルス量の初回治療症例を除く C 型慢性肝炎の標準治療となっている。これらの試験では、genotype 1b かつ高ウイルス量症例におけるウイルス学的著効 (SVR) を期待しがたい因子として、高齢者、女性、線維化進行例、前インターフェロン治療無効例、投与期間 80% 以下が、挙げられている。これらの解析結果で欧米と特に異なる点は、女性が男性より SVR 率が低いことである。しかし、わが国における市販後の複数の臨床研究ではこれを支持するデータが多く認められ²⁵⁾²⁶⁾、次の

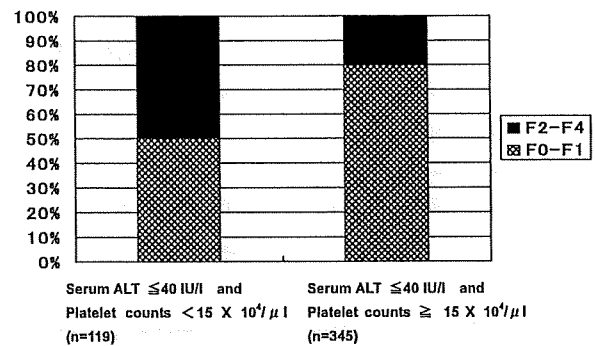


Fig. 2 The relation between platelet counts and the histological findings in the patients with normal ALT.

Forty hundred and sixty four HCV carriers with normal serum ALT (≤ 40 IU/l) were classified according to the platelet counts. Around 20% of patients with ALT ≤ 40 IU/l and platelet counts $\geq 15 \times 10^4/\mu$ l ($n=345$) were in stage F2-4, whereas approximately 50% of patients with ALT ≤ 40 IU/l and platelet count $< 15 \times 10^4/\mu$ l ($n=119$) were in stage F2-4²²⁾.

consensus statement が採用された。

Consensus Statement 10:

PEG-IFN・RBV 併用療法において、ウイルス学的非著効に至りやすい症例の特徴は、60 歳以上の高齢者、とくに高齢女性、線維化進行例、過去の IFN 単独治療無効例、投与期間 80% 以下の症例、などが挙げられる。(Level 2a, Grade B)

治療中の HCV RNA の消失時期と SVR との間には密接な関連がある。全国臨床試験の成績では²³⁾²⁴⁾、アンプリコア法で測定した HCV RNA が投与開始後 4 週で消失した症例の SVR 率は 100%~76%、5 週以降 12 週までに消失した症例でも 73%~71% と高率であった。しかし、13 週以降 24 週までに消失した症例では 36%~29% で 48 週治療では再燃が増え、24 週以降に陰性化した症例からは 1 例も SVR が得られなかった。従って、治療中の HCV RNA 陰性化時期および減少率は治療効果の予測に有用であり、HCV RNA 測定時期は、4 週、12 週、24 週が推奨される。

HCV RNA (アンプリコア法) が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ、SVR は得られない。従って、欧米の practice guideline では、このような症例に対して治療中止が推奨されている。しかし、わが国における 52 例の後ろ向き検討では、再燃

例, 無効例における治療終了後 6 カ月の ALT 正常化率はそれぞれ 56% (5/9), 62% (8/13) で, 1 例を除いて全例で治療終了 2 年後までの長期の biochemical response が得られた²⁷⁾. 従って, 欧米と異なりわが国においては以下のコンセンサスが得られた.

Consensus Statement 11:

Genotype 1 型において, HCV RNA が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ, 48 週間の標準治療ではウイルス学的著効は得られない (Level 1, Grade A). しかし, 24 週時 HCV RNA が陰性化しなくても長期の biochemical response が得られることがあり, ALT が正常化していれば治療を継続する意義がある. (Level 4, Grade C)

Genotype 1 に対する 72 週投与の有用性については, これまで 5 つランダム化比較試験が報告されている^{28)~32)}. いずれも IFN の治療法や無作為化する対象症例が異なるため, これらの結果を画一的に評価することはできない. しかし, サブ解析をすると HCV RNA が 13~24 週に陰性化する, いわゆる late virological responder では 72 週投与の有用性が示されている.

わが国においても, genotype 1b 高ウイルス量 113 例において, 48 週投与群と HCV RNA が陰性化してから 44 週間延長投与する群で無作為比較試験が行われており, SVR 率は通常投与群で 36%, 延長投与で 53% であり, 特に HCV RNA が 16~24 週に陰性化した症例で延長投与の SVR 率が有意に高かった (9% vs. 78%, $p=0.005$)³³⁾. また, Akuta らは, 年齢, 性別, HCV RNA 陰性化時期を合わせた case-control study を行い, 48 週投与 ($n=130$) のウイルス学的著効率が 33% であったのに対し, 72 週投与 ($n=65$) では 62% と高率であり, 特に 70 番 91 番コア変異例と ISDR 野生例で 72 週投与の有用性があつたと報告している³⁴⁾. 従って, Genotype 1 型において, HCV RNA (アンプリコア法) が 12 以降 24 週までに陰性化する症例では 72 週延長投与を推奨する.

最近では, HCV RNA の陰性化の判定には, 従来法より感度の高いリアルタイム PCR 法を用いている. リアルタイム PCR を用いた 72 週投与の有用性については十分なエビデンスはないが, 36 週までに HCV RNA が陰性化した症例からでも 72 週投与で SVR が得られている. 従って, 次の consensus statement が採用された.

Consensus Statement 12:

リアルタイム PCR 法を用いた場合, 36 週までに陰性化すれば 72 週投与でウイルス学的著効率の向上が得られる. (Level 2b, Grade C)

一方, Genotype 2/3 型における短期投与の有用性については, これまで 6 つのランダム化比較試験が報告されている^{35)~40)}. しかし, その有用性については一致した見解が得られていない. 最近 Mangia らは, 12 週短期投与における再燃に因する因子を解析し, 年齢 45 歳以上, 血小板数 14 万/ μ L 未満, BMI 30 kg/m^2 以上が関連すると報告した⁴¹⁾. すなわち, これらの再燃因子を有する症例では短期投与は行うべきではなく, 高齢者や線維化進展例の多いわが国では, 一般的に短期投与を推奨されない.

欧米では, 個々の治療効果の規定因子は HCV 陰性化時期などの治療に対するウイルスの反応性に帰納するとの考え方が支配的である. 従って, 欧米の practice guideline では治療中のウイルスの反応性のみによる画一的な推奨が行われている. しかしわが国では, 再燃因子の有無によりたとえ同様の治療中の反応性が得られたとしても最終治療効果は異なることが示唆されている. 例えば, Akuta らは viral kinetics に因する因子を検討し, 同じ EVR が得られても女性と高度線維化例では SVR 率が低いことを報告している⁴²⁾. 従って, PEG-IFN・RBV 併用療法では, 治療中のウイルス反応性を考慮して治療期間を設定すべきであるが, 再燃リスクを有する症例の多いわが国では, 治療期間の最適化には年齢や性別などの再燃因子を考慮すべきである.

Helibling は代償性肝硬変 124 例を RBV 1000/1200 mg (標準投与量) 群と 600/800 mg (低用量) 群に無作為に割付し PEG-IFN と併用療法を行い, 有用性を検討した⁴³⁾. その結果 SVR 率は標準投与量群で 52%, 低用量群で 38% と前者で良好であった. 重篤な副作用はそれぞれ 14%, 18% で, 薬剤減量を必要とした症例は 78%, 57% であった. SVR に寄与する因子は genotype 2/3 と血小板 $150 \times 10^9/\text{L}$ 以上であった. 従って, わが国においても代償性肝硬変に対して, PEG-IFN/RBV 併用療法は可能であるが, 副作用出現に対して注意が必要である. (Level 1, Grade A)

過去の通常型の IFN (RBV 併用例を含む) に対して無効または再燃した症例に対する, PEG-IFN・RBV 併用療法の有用性を検討したランダム化比較試験はこれまで 7 つある^{44)~50)}. これらの SVR 率は 6% から 45%

と様々であるが、とくに過去の治療における再燃例では、再治療効果が高い。一方、AASLDのpractice guideline¹⁾では、過去に十分なPEG-IFN・RBV併用療法が行われた再燃・無効例に対しては、PEG-IFN・RBV併用療法の再投与は推奨されていない。しかし最近、過去のPEG-IFN・RBV併用療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBVの再投与により12週でHCV RNAの陰性化が達成されれば、48~72週投与により48%~68%のSVR率が得られたとの報告がある^{45)~52)}。再治療により12週陰性化が得られる症例を治療前に同定することは現時点では困難であることや、プロテアーゼ阻害薬の開発状況を考慮すると依然議論の余地はあるが、以下のconsensus statementが採用された。

Consensus Statement 13:

過去のIFN療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBV併用療法の再治療で、HCV RNAの12週陰性化が達成されれば、ウイルス学的著効が期待できる。(Level 2b, Grade B)

2. 従来型IFNあるいはPEG-IFN単独療法の位置づけ

我が国では、1992年にC型慢性肝炎に対するIFN単独治療が開始され、その臨床的効果が多数報告されている。しかし現在では、1b・高ウイルス量例に対する標準治療はPEG-IFN・RBV併用療法となり、HCV排除を目的とする単独療法の適応は、一部の患者に限定されている。IFNあるいはPEG-IFN単独治療の対象として、1. 低ウイルス症例、2. リバビリン併用困難例(慢性腎不全など)、3. 急性肝炎例、4. 肝癌根治例、5. 維持療法(線維化進展例や抗ウイルス療法抵抗例)が挙げられている⁵³⁾。

アンサーパッドにおいて、「初回治療例において、低ウイルス量の患者にふさわしい治療は？」と質問したところ、PEG-IFNまたはIFN単独療法は60%に支持されたが、最初からIFN・RBVの併用療法を行うとする意見が37%に見られた。欧米のガイドラインではPEG-IFN・RBV併用療法のみを推奨しているが、我が国では初回の低ウイルス量例にはPEG-IFNあるいはIFN単独療法も一定の評価を受けていることが示された。

急性HCV感染は、70%程度が慢性感染に移行するため、治療介入が必要である。急性C型肝炎患者で持続感染への移行が疑われる症例では、発症後12週から24週以内にIFN6MIU週3回あるいはPEG-IFN週1回12~24週間の単独治療が推奨される。しかし、リバビリンの併用が治療効果を向上した成績がなく、単独療法で

十分な有効性が期待できる⁵⁴⁾。

わが国ではIFNの発がん抑制効果について多くの臨床的検討が行われてきた^{55)~57)}。肝硬変例を対象とするメタアナリシス解析ではIFN投与により発癌率が低下することが確認されている。また線維化進展例(F3-F4)においてもIFN投与にてHCVが排除されると発癌率が低下し予後改善効果があることも報告されている¹⁶⁾。我が国の成績では、60歳以上の患者への少量長期IFN単独治療は、ALTおよびAFPの低下を誘導し非治療群と比較して肝発癌を抑制することが示されている⁵⁰⁾。さらに、我が国を含めて複数の施設から肝癌根治治療例に対するIFNの発癌抑制効果が報告されている⁵⁷⁾。特に、IFN投与群では二次再発、三次再発が低下することも注目すべき効果である⁵⁸⁾。一方、欧米で実施された前向きランダム化試験(HALT-C)ではPEG-IFN・RBV無反応例に対するPEG-IFN少量長期投与が肝疾患の進展を阻止しなかったことが示された⁵⁹⁾。すなわちIFN維持療法に関する欧米と我が国の臨床成績が相反する結果が示された。この理由として、我が国の治療対象が高齢であり、かつ肝発癌率が高いことが治療介入による効果の差になっていることが推測され、今後明らかにすべき課題である。

今回、SVRが期待できない場合でも、「IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果を期待できるか？」という質問に対し、89%の同意が得られた。

Consensus Statement 14:

肝癌根治例では生命予後延長効果を期待したIFN投与を推奨する。(Level I, Grade A)

Consensus Statement 15:

SVRが期待できない場合でも、IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果が期待できる。(Level 2a, Grade B)

3. 治療方針のコンセンサス

C型肝炎に対する治療方針として、C型肝炎の治療目標、抗ウイルス療法の治療適応、Peg-IFN・RBV併用療法(薬剤投与量との関係)、ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療、新規抗ウイルス剤の各項目について、下記のようにまとめた。

治療目標

治療目標の第一は、HCV RNA排除による肝炎治療であり、IFN治療によってウイルス排除が得られた場合

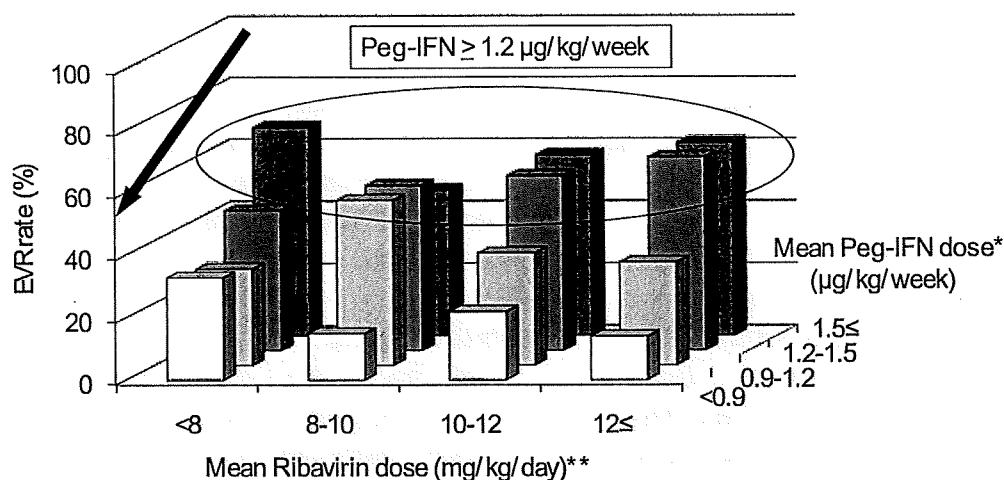


Fig. 3 C-EVR rate according to PEG-IFN alpha-2b and ribavirin doses during 12 weeks after start of therapy. *, $p<0.0001$; Peg-IFN **, $p=0.34$; Ribavirin (Mantel-Haentzel chi-square test). The c-EVR rates were 54% and 56% for patients who received more than 1.5 $\mu\text{g/kg/week}$ and 1.2-1.5 $\mu\text{g/kg/week}$ of Peg-IFN alpha-2b and declined to an average rate of 38% in patients given 0.9-1.2 $\mu\text{g/kg/week}$ of Peg-IFN alpha-2b, to an average rate of 22% in patients given less than 0.9 $\mu\text{g/kg/week}$ of Peg-IFN alpha-2b. ⁶¹⁾

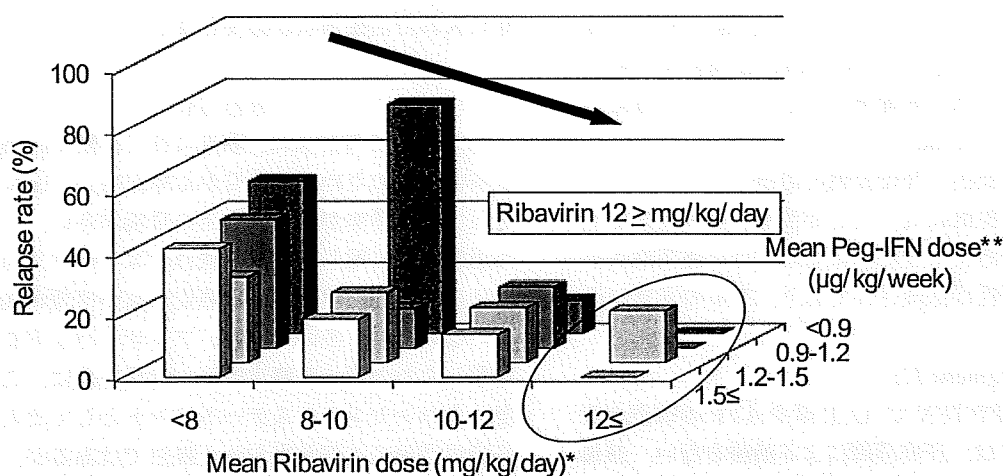


Fig. 4 Relapse rate according to Peg-IFN alpha-2b and ribavirin doses during treatment of patients who completed treatment. *, $p=0.0001$; Ribavirin **, $p=0.15$; Peg-IFN (Mantel-Haentzel chi-square test). The relapse rate was 60% in patients receiving less than 6 mg/kg/day of ribavirin, and declined to 41% at 6-8 mg/kg/day, 27% at 8-10 mg/kg/day, 22% at 10-12 mg/kg/day and 11% in patients given ≥ 12 mg/kg/day. ⁶²⁾

には、肝発癌抑止効果や生命予後改善が得られる。現時点で最も治療効果の高い抗ウイルス療法は Peg-IFN・RBV 併用療法である。第二の目標として、ウイルス排除ができない場合には肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指すことが重要である。

治療適応

治療適応については、C 型肝炎患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例を抗ウイルス療法の対象とする。このうち、良好な治療効果が予測される症例が、“良い適応”症例である。さらに、SVR の可能性が低い高齢者や線維化進展例でも、合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示す

べきであるということに88%の同意が得られた。

Consensus Statement 16:

C型肝炎が患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例は抗ウイルス療法の対象とする。(Level 6, Grade B/C)

たとえ、SVRの可能性が低い症例でも合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示すべきである。

Peg-IFN・RBV併用療法(薬剤投与量との関係)

Genotype 1型におけるEVR(治療開始12週のHCV RNA陰性化)の達成には、Peg-IFN投与量が用量依存性に関与する(Fig. 3)。Peg-IFN α 2a投与量80%以上⁶⁰⁾あるいはPeg-IFN α 2b平均投与量1.2 μ g/kg/週以上⁶¹⁾を目標とし、極力、減量投与開始は避ける(Level 2b/3, Grade B)。また、Genotype 1型のウイルス陰性化例における治療後再燃には、RBVが用量依存性に関与し、予定投与量の80%以上あるいは平均投与量10 mg/kg/日(可能であれば12 mg/kg/日)以上を目標とする⁶²⁾(Level 2b/3, Grade B)(Fig. 4)。一方、Genotype 2/3型における減量(PegIFN α 2a 135 μ g/週あるいはPegIFN α 2b 1.0 μ g/kg/週, RBV 400 mg/day)については、治療効果に有意な影響を及ぼさないものと考えられる(Level 2a, Grade B)^{63)~65)}。

ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療

IFN療法を積極的に行うことが治療の第一選択であるが、IFN非適応例や無効例に対しては肝庇護療法や瀉血療法の重要性は認識されており、77%の同意が得られた。

Consensus Statement 17:

IFN非適応例やIFNでALT値やAFPの改善が得られない症例には、肝庇護剤による治療を行い、効果不十分な場合は、瀉血療法を併用する。(Level 3/6, Grade B/C)

次に、代償性肝硬変では、IFNを主体とした治療でHCV RNA排除を目指し、非代償性肝硬変では、肝予備能の改善や発癌予防を目標とした治療を行う。代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT値、AFP値の改善を目標とし、IFNのみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療することが望ましい。AASLD guideline¹⁾では、“C型慢性肝疾患に対して抗ウイルス療法が奏功しない場合、肝移植を考慮する”という方針のみにとどまるのに対し、肝不全への進展、発癌予防に向けた

わが国独特の肝庇護療法に対して、91%の同意が得られた。

Consensus Statement 18:

代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT値、AFP値の改善を目標とし、IFNのみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。

新規抗ウイルス剤

新規抗ウイルス剤として、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などが有効であり、PEG-IFN/RBVとの併用で著効率が向上する(Level 1b, B)。特に、プロテアーゼ阻害剤であるTelaprevir (VX950)にPeg-IFN・RBVを加えた3者併用療法では、新規症例で6~7割⁶⁶⁾、PEG-IFN・RBV併用療法の再燃例で約7割、無効例でも約4割にSVRを認めている。

今後の治療方針として、より早期のウイルス排除が期待される線維化進展例や高齢者ではPEG-IFN・RBV併用療法を行うが、それ以外の症例では新規治療を考慮に入れた治療選択が必要となる。

おわりに

わが国のC型肝炎は、欧米に比し高齢で組織進展例が多い。このため、年率発がん率が高く、IFN治療に対しても有効率が低く副作用の発現が多い。このような患者背景に即したわが国独自のエビデンスの確立が求められるが、現状では信頼度の高い情報が集積されていないものも多い。今回、アンサーパッドを用いて聴取したわが国の肝臓専門医の意見を基に、これらの多くをコンセンサスステートメントとしてまとめた。肝臓専門医の共感が得られた提言ではあるが、国際的に承認されるためには全国的な多施設研究による今後の検証が必要である。その一方で、わが国の患者の現状は欧米の患者の未来像を示している可能性が高いことから、日本の実情に即したガイドラインを海外にむけて発信し批判の俎上に載せることは、日本肝臓学会が果たすべき重要な役割と考える。このため、本論文にInformative statementやRecommendationを追記してHepatology Res. にも掲載する。

文 献

- 1) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology

- 2009; 49: 1355—1374
- 2) Pietschmann T. Virology: Final entry key for hepatitis C. *Nature* 2009; 457: 797—798
 - 3) Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 939—945
 - 4) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 4365—4370
 - 5) Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122: 366—375
 - 6) Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008; 134: 226—238
 - 7) Miura K, Taura K, Kodama Y, et al. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology* 2008; 48: 1420—1429
 - 8) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088—1094
 - 9) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77—81
 - 10) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753—1760
 - 11) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403—410
 - 12) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al. Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 2007; 81: 8211—8224
 - 13) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008; 48: 38—47
 - 14) Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228—1233
 - 15) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12 (4): 671—675
 - 16) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131 (3): 174—181
 - 17) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METEVR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825—832
 - 18) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 517—524
 - 19) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599—605
 - 20) Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579—587
 - 21) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724—1732

- 22) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guideline for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27—36
- 23) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量の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48週併用療法の有効性. *肝胆膵* 2004; 49: 1099—1121
- 24) Sakai T, Iino S, Okuno T, et al. High response rates with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in treatment-naive Japanese chronic hepatitis C patients: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial. *J Hepatol* 2006; 44: S224
- 25) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317—1324
- 26) Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7225—7230
- 27) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepatol Res* 2007; 37: 787—792
- 28) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1: Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086—1109
- 29) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451—460
- 30) Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in patient with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial (abstract #390). *Hepatology* 2006; 44: 336
- 31) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688—1694
- 32) Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: final results of the SUCCESS study (abstract #141). *J Hepatol* 2009; 50: 58
- 33) Ide T, Hino T, Ogata K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70—75
- 34) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009; 81: 452—458
- 35) 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* 2005; 352: 2609—2617
- 36) von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522—527
- 37) Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124—134
- 38) Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35—42
- 39) Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837—1845
- 40) Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepa-

- titis C. *Gut* 2007; 56: 553—559
- 41) Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358—363
- 42) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2007; 79: 1686—1695
- 43) Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 762—769
- 44) Bergmann JF, Vrolijk JM, van der, Schaar P, et al. Gamma-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C non-responders. *Liver Int* 2007; 27: 1217—1225
- 45) Diago M, Crespo J, Oliveira A, et al. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1131—1138
- 46) Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, et al. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2007; 27: 1111—1118
- 47) Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, et al. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1956—1961
- 48) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453—2462
- 49) Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, et al. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 719—726
- 50) Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015—1023
- 51) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528—540
- 52) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618—1628
- 53) 熊田博光. 「厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業(肝炎分野) 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 平成 20 年度総括・分担報告書」
- 54) Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283—1297
- 55) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051—1055
- 56) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095—1102
- 57) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 963—967
- 58) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299—306
- 59) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429—2441
- 60) Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-

- alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. Clin Drug Investig 2008; 28: 9—16
- 61) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. J Viral Hepat 2009; 16: 578—585
- 62) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. J Viral Hepat 2009; 16: 586—594
- 63) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352: 2609—2617
- 64) Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alpha-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. J Viral Hepat 2008; 15: 641—645
- 65) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. J Viral Hepat in press.
- 66) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009; 360: 1827—1838

JSH Consensus Kobe 2009: Diagnosis and Treatment of Hepatitis C

Shuhei Nishiguchi^{1)*}, Namiki Izumi²⁾, Keisuke Hino³⁾, Fumitaka Suzuki⁴⁾,
Hiromitsu Kumada⁴⁾, Yoshito Ito⁵⁾, Yasuhiro Asahina²⁾, Akihiro Tamori⁶⁾,
Naoki Hiramatsu⁷⁾, Norio Hayashi⁷⁾, Masatoshi Kudo⁸⁾

Key words: chronic hepatitis C diagnosis guideline treatment

Kanzo 2009; 50: 665—677

- 1) Hyogo Medical University
- 2) Musashino Red Cross Hospital
- 3) Kawasaki Medical University
- 4) Toranomon Hospital
- 5) Kyoto Prefectural University of Medicine
- 6) Osaka City University
- 7) Osaka University
- 8) Kinki University

*Corresponding author: nishiguc@hyo-med.ac.jp

© 2009 The Japan Society of Hepatology

C型肝炎に対するインターフェロン 治療と抗ウイルス剤

林 紀夫^{*1} 平松直樹^{*2} 小瀬嗣子^{*3}

キーワード C型肝炎 インターフェロン リバビリン セリンプロテアーゼ阻害剤

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は、1989年、米国のChooらによって発見された¹⁾。従来、非A非B型肝炎と診断されていた患者の9割以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上がHCVによる肝障害であることが明らかとなり、現在、HCVキャリアは全世界で約1億7,000万人、本邦で約170万人と推定されている。HCV感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約30%であり、感染例の約70%でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。

本稿では、C型慢性肝炎の治療として、インターフェロン(interferon; IFN)治療の進歩をレビューし、さらに、最も治療効果の高い最新の治療として、ペグインターフェロン(pegylated IFN; Peg-IFN)/リバビリン(ribavirin)併用療法について述べる。また、国際的に開発が進んでいる新たな抗ウイルス剤の最近の知見についても紹介する。

I. IFN単独治療

C型肝炎に対するIFN治療は、1986年、Hoofnagleらが²⁾、非A非B型肝炎に対してヒト

組み換えIFN α を投与し、トランスアミナーゼの正常化を確認したことに始まる。その後、ウイルス検出法[PCR(polymerase chain reaction; ポリメラーゼ連鎖反応)法]が開発され、IFN治療により炎症が鎮静化するような症例では血中HCV-RNAが陰性化することが明らかになった²⁾。

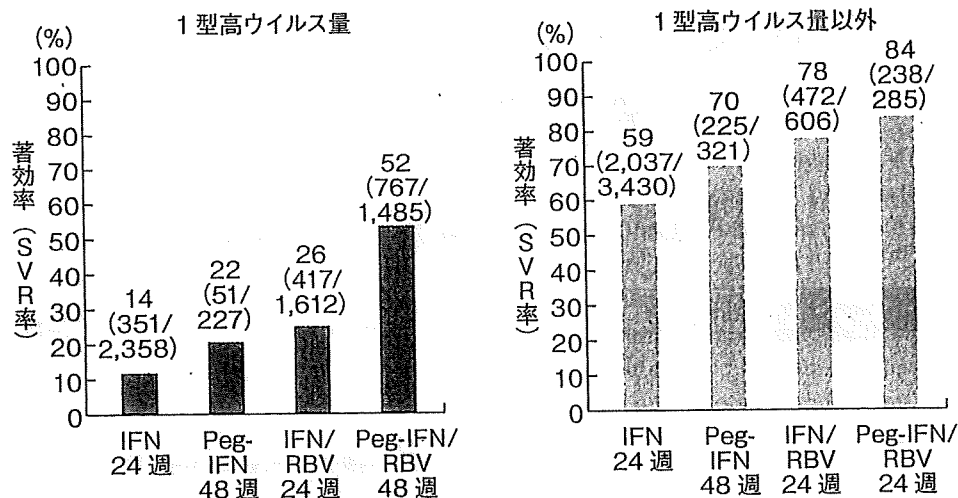
IFNの治療効果は、当初は著効、再燃、無効が約1/3ずつとされたが、後にこのような治療効果にウイルス側因子が強く関与することが明らかになった³⁾。すなわち、HCV genotype 1型(1b)は2型(2a, 2b)よりIFN治療に抵抗性であり、高ウイルス量では低ウイルス量よりも効果が低い。Genotype 1型は本邦のC型肝炎症例の約70%を占めるが、このうちの高ウイルス症例はきわめて難治であり、IFN単独投与によるウイルス排除率はわずか5%であった。以降、こうした難治性C型肝炎に対する治療法を中心に、治療効果向上のためにさまざまな工夫がなされてきた(図1)。

IFN単独療法の治療効果向上を目指して、IFN総投与量の増量などが試みられた。1回投与量を増量する高用量IFN投与の試みは、一部の症例で副作用を増強しコンプライアンスが低下したため、著効率の向上にはつながらなかった。一方、genotype 1型に対する12か月間投与

Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C

^{*1}Norio Hayashi, ^{*2}Naoki Hiramatsu, ^{*3}Tsugiko Oze: Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*1-3} 大阪大学大学院医学系研究科(消化器内科学) ^{*1} 教授, ^{*2} 講師



IFN; インターフェロン, Peg-IFN; ペグインターフェロン, RBV; リバビリン, SVR; ウイルス学的著効

図1 C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の著効率

において、従来の標準投与期間である6か月投与に比し、治療後の再燃率が低下し著効率が向上した⁴⁾。これらを受けて、2002年からIFN長期投与が保険適用となり、さらに2005年のIFN自己注射の登場により、このIFN長期投与は一般臨床で広く用いられるようになった。

IFNにポリエチレングリコールを付加させたものが、現在のIFN治療の基本製剤であるPeg-IFNである。Peg-IFNは持続的に吸収され、従来型IFNよりもクリアランスの速度が遅いため、週1回の投与で有効な血中濃度が維持される。

II. Peg-IFN (IFN)/ribavirin 併用療法

Ribavirinは1972年に発見された経口の核酸アナログであり、*in vitro*においてRNAウイルスおよびDNAウイルスに対し広く抗ウイルス活性を有する。C型肝炎に対しては、ribavirin単独では抗ウイルス活性を認めなかったが、1998年、IFNとの併用により治療効果が向上することが報告された⁵⁾。

1. 欧米での臨床試験

欧米においてIFN/ribavirin併用療法の大規模臨床試験が行われ、IFN単独療法に比し、HCV genotypeやウイルス量にかかわらず著効

率が向上することが明らかとなった。さらに、Peg-IFN/ribavirin併用療法の大規模臨床試験の結果、初回投与のC型肝炎に対する著効率は、genotype 1型では42~52% (48週投与)⁶⁾、genotype 2/3型では、81~84% (24週投与)と著明な改善を認めた。

Genotype 1型に対するPeg-IFN/ribavirin併用療法では、治療開始後のHCV-RNA減少率が著効率を予測する重要な因子であることが明らかになっている。すなわち、治療開始後12週時点で、治療開始前の1/100以下へのHCV-RNA減少が得られなかった場合の著効率は、0~3%ときわめて低く、また、治療開始後24週以降にHCV-RNAが陰性化した症例は48週投与ではほとんどの症例で再燃する。したがって、こうした治療への反応性が不良な症例では、標準投与期間である48週治療で著効が得られる可能性はほとんどない。

2. わが国における治療成績

わが国におけるPeg-IFN/ribavirin併用療法臨床試験では、genotype 1型高ウイルス量のC型肝炎254例に対して48週間、genotype 1型高ウイルス量以外のC型肝炎63例に対して24週間の投与が行われた。投与量は、Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 週1回投与、ribavirin

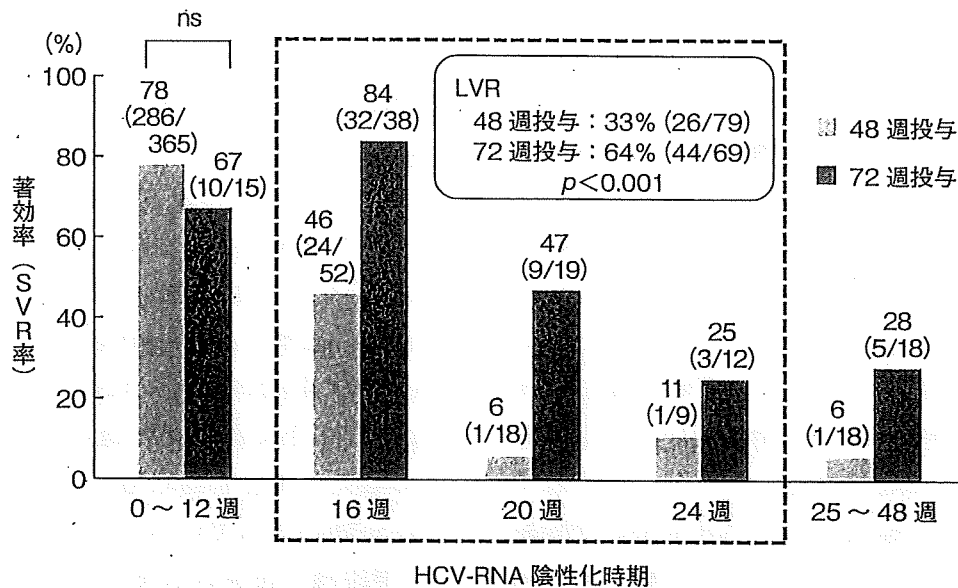


図2 HCV-RNA 陰性化時期別の著効率 (genotype1 型高ウイルス量症例)

600mg (体重 40~60kg)/800mg (60~80kg)/1,000mg (80~100kg) 連日投与と設定された。Genotype 1 型高ウイルス量症例の著効率は 48%, 投与中止率は 18% であり, genotype 1 型高ウイルス量以外の症例の著効率は 87%, 投与中止率は 21% であった。いずれも, 従来の IFN 単独治療や IFN/ribavirin 併用療法と比較して良好な治療成績であり, これを受けて, 2002 年 10 月より genotype 1 型高ウイルス量の症例に対する 48 週投与が, 2004 年 12 月より genotype 1 型高ウイルス量以外の症例に対する 24 週投与が保険認可された。

次に, Peg-IFN/ribavirin 併用療法保険認可後の一般臨床における治療成績として, 大阪大学を中心とした Osaka Liver Forum (OLF) 参加施設における多施設共同研究の検討結果を紹介する。解析対象は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行った C 型慢性肝炎症例 2,788 例のうち, 治療開始後 72 週以上経過した genotype 1 型高ウイルス量の 1,173 症例である。48 週で治療を終了した症例のうち, 治療終了時 HCV-RNA 陰性化例の 31% に治療後 HCV-RNA 再燃を認め, 48 週治療完遂例における著効率は 48% で

あった。

HCV-RNA 陰性化時期別の著効率は, 陰性化時期を治療開始 12 週で区分すると, 48 週間投与では 12 週までの陰性化 (early viral response; EVR) 例での著効率は 78%, 13 週以降 24 週までの陰性化 (late viral response; LVR) 例の著効率は 33% であり, 治療後再燃には HCV-RNA 陰性化時期が強く関係している (図 2)。

Ⅲ. Peg-IFN/ribavirin 併用療法の問題と対策

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法により飛躍的な進歩を遂げた。しかし, 難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例における著効率は約 50% にとどまり, 約半数ではウイルス排除が得られないことから, さらなる治療効果の向上が望まれる。以下に主に genotype 1 型について, 治療法の工夫についての知見をまとめる。

1. 最適な治療期間

Genotype 1 型, 特にウイルス陰性化の遅い症例に対して, 治療期間の延長 (72 週投与) が試

みられている。Bergら⁷⁾は、genotype 1 型 C 型慢性肝炎における 48 週投与と 72 週投与の無作為割り付け試験を行った。この結果、EVR が得られた症例では両群の著効率に差を認めなかったが、EVR が得られなかった症例では、72 週投与の著効率のほうが高かった (48 週投与：17%，72 週投与：29%)。以上の報告は、genotype 1 型でウイルス陰性化の遅い症例において 72 週投与が有用であり、治療開始後のウイルス陰性化時期を考慮した治療期間 (48 週あるいは 72 週) の決定が重要であることを示している。われわれの検討でも、LVR 症例の著効率は 48 週投与の 33% に対して 72 週投与では 64% と有意に高く、LVR 症例では投与期間を 72 週に延長することが重要である。

2. Adherence と治療効果

Genotype 1 型に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法では、薬剤 adherence が著効に対して重要な因子であることが明らかになっている。McHutchison らは、著効を得るためには予定投与期間の 80% 以上の期間において Peg-IFN/ribavirin 共に 80% 以上の投与量を維持することが重要であると報告した⁸⁾。また、OLF 多施設共同研究における解析結果から、治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化である EVR 症例には、Peg-IFN 投与量が重要であり、特に標準投与量の 80% 以上 ($1.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$) の投与量において、有意に高率に EVR が得られている。一方、EVR が得られた症例における 48 週併用治療後の再燃の有無には、ribavirin 投与量が強く関与しており、ribavirin の用量依存的に再燃率が低下する。薬剤投与量の調節は、われわれが治療効果に介入できる唯一の因子であり、最適な投与量を維持することにより著効率の向上につながるものと期待される。

3. ALT 正常無症候性キャリア (persistently normal ALT; PNALT) の治療

ALT 正常の無症候性キャリアは、従来の IFN 単独療法では著効率がきわめて低かったことが

ら積極的な抗ウイルス療法はなされていなかったが、Zeuzem らにより、Peg-IFN/ribavirin 併用療法では慢性肝炎例と同等の治療効果が得られることが示された⁹⁾。本邦でも、血清 ALT 正常 C 型肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドラインが策定され、ALT 正常例のうち、血清 ALT 値 $31\sim 40\text{IU}/\text{l}$ では慢性肝炎に準じた治療を行い、血清 ALT 値 $30\text{IU}/\text{l}$ 以下で血小板数が $15\text{万}/\mu\text{l}$ 未満の症例では肝生検を施行し、F2 (stage) 以上に線維化が進行し、A2 (grade) 以上の壊死・炎症が認められる場合は抗ウイルス療法が勧められている。

4. 現段階で推奨されるウイルス反応性を考慮した治療法

以上のように、genotype 1 型に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法は 48 週投与を基本とするが、治療開始後 13~24 週で HCV-RNA が陰性化する LVR 症例では 72 週の長期投与が有用である。逆に、治療開始 4 週までに HCV-RNA が陰性化する症例では 24 週投与でも十分な治療効果が得られる可能性があるため、副作用の程度いかんでは 48 週以内の治療終了を考慮しうる。

IV. 新規抗ウイルス剤

新たな C 型肝炎治療薬として、抗ウイルス作用の増強を目的とした新しい IFN 製剤、ribavirin のプロドラッグのほか、HCV 選択的抗ウイルス剤であるプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などがあり、さらに免疫賦活作用の増強を目的とした各種薬剤が開発中である (表 1)。

1. プロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼ阻害剤は HCV の非構造蛋白の切り出しを抑制することでウイルスの増殖を抑制するだけでなく、ウイルスに対する宿主免疫応答を高める可能性もあり注目されている。Telaprevir は、単剤でウイルス量を $1/100$ から

表1 新たなC型肝炎治療薬

1. 抗ウイルス作用の増強	
・新しいIFN製剤	albuferon®
・新しいリバビリン様製剤	viramidine
・HCV選択的抗ウイルス剤	
プロテアーゼ阻害剤	telaprevir boceprevir TMC435350 MK-7009
ポリメラーゼ阻害剤	R7128 PF-00868554
HCV-RNA複製阻害剤	
2. 免疫賦活作用の増強	
・TLRアゴニスト	CPG10101 isatoribine ANA975
・DCワクチン	
・免疫修飾剤	nitazoxanide

1/1,000にまで抑制し、欧米のフェーズII試験でも有望な結果が得られているが、2週間の治療中に高率に変異ウイルスが出現し、抗ウイルス効果が減弱することが報告されており、単独療法での完全なウイルス排除は期待できないと考えられる。

Telaprevirの「PROVE-1」試験では、genotype 1型の未治療C型肝炎に対して検討し、対照のPeg-IFN/ribavirin 48週投与群の著効率41%に対して、telaprevir/Peg-IFN/ribavirinの3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群では著効率が61%と有意に向上した。もう1つの臨床試験である「PROVE-2」試験でも同様の成績が得られており、3剤併用は現在の標準治療であるPeg-IFN/ribavirinの48週間治療を24週間治療に短縮する可能性がある。また、現在の標準治療が成功しなかった症例を対照とする「PROVE-3」試験が進行中で、本邦においても現在フェーズIII試験が行われている。

プロテアーゼ阻害剤boceprevirのフェーズII試験では、対照とした標準治療群では著効率が38%であったのに対して、標準治療4週間後にboceprevirを追加した群では著効率が

74%、48週間3剤を併用した群の著効率は66%であり、boceprevirを併用することにより治療効果は向上した。さらに、TMC 435350は1日1回投与で有効血中濃度が得られ、現在フェーズII試験が進行中である。

これらの結果は、プロテアーゼ阻害剤にPeg-IFN/ribavirinを併用することにより、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異ウイルスは抑制され、強力な抗ウイルス効果を得ることができていることを示しており、現在世界的に大規模臨床試験が進行中である。

2. ポリメラーゼ阻害剤

HCV遺伝子を複製するポリメラーゼも結晶構造が明らかにされ、阻害剤の開発が進んでいる。しかし、初期に開発されたポリメラーゼ阻害剤は有効性や副作用に問題があり、その開発は中止された。現在、第一世代の核酸型のポリメラーゼ阻害剤で開発されているのはR7128で、Peg-IFN/ribavirin併用療法に上乗せして、投与4週目のウイルス量を強力に抑制した。

これら第一世代の核酸型阻害剤はプロテアーゼ阻害剤に比較して抗ウイルス活性はかなり劣っているが、三リン酸体の構造をもったまま投与できる第二世代のポリメラーゼ阻害剤は活性が強く、7種類の阻害剤が現在臨床試験中である。

3. Toll-like receptor (TLR) アゴニスト

HCVの排除には、先天免疫と獲得免疫応答が必要である。HCVに対する不十分な免疫応答により、持続感染が成立すると考えられており、免疫修飾剤の単独、もしくはIFNなどの抗ウイルス剤との併用によりHCV排除が得られる可能性がある。

Toll-like receptorは、病原体を認識する受容体であり、先天免疫応答に関与する。TLR9アゴニストであるCPG 10101では、4週間投与において平均1.69 logIU/mlのHCV-RNA減少が得られたと報告されており、TLR7アゴニストであるisatoribineでも、7日間投与によって平均

0.76 logIU/ml の HCV-RNA 減少が認められている。今後、IFN 製剤にこうした免疫修飾剤を併用することにより、新たな治療法が開発される可能性があるものと考えられる。

おわりに

C 型慢性肝炎の治療は、IFN 単独治療から、Peg-IFN/ribavirin 併用療法の登場により、飛躍的な進歩を遂げた。しかし、難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例においては、約半数ではウイルス排除が得られず感染が持続している現状があり、治療効果向上には、genotype と HCV-RNA 量に従った画一された治療方針だけでなく、個々の症例の抗ウイルス療法への反応性を考慮に入れた治療期間や投与量の決定が必要である。また、プロテアーゼ阻害剤は、genotype 1 型に対しても強い抗ウイルス効果が期待でき、今後のプロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN (+ ribavirin) 併用療法の大規模臨床試験の結果が待たれる。

..... 文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al* : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-362.
- 2) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, *et al* : Detection of

hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 1992 ; 15 : 37-41.

- 3) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, *et al* : Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alpha therapy. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 877-883.
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, *et al* : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C : a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1995 ; 21 : 291-297.
- 5) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, *et al* : Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1485-1492.
- 6) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, *et al* : Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 346-355.
- 7) Berg T, von Wagner M, Nasser S, *et al* : Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1086-1097.
- 8) McHutchison JG, Manns M, Patel K, *et al* : Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1061-1069.
- 9) Zeuzem S, Diago M, Gane E, *et al* : Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1724-1732.

Antiviral activity, dose–response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial

Michiko Shindo · Kazuaki Chayama · Satoshi Mochida · Joji Toyota · Eiichi Tomita · Hiromitsu Kumada · Osamu Yokosuka · Michio Sata · Norio Hayashi · Kazuyuki Suzuki · Takeshi Okanoue · Hirohito Tsubouchi · Hiroki Ishikawa · Taku Seriu · Masao Omata

Received: 21 January 2009 / Accepted: 7 May 2009 / Published online: 23 May 2009
© Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2009

Abstract

Purpose A randomized, double-blind, multicenter study (ETV-047) was conducted to evaluate the dose–response relationship of entecavir and compare its antiviral activity and safety with lamivudine in Japanese patients with chronic hepatitis B (CHB).

Methods One hundred thirty-seven nucleoside-naïve adult patients with CHB were randomized to once-daily

oral doses of entecavir 0.01, 0.1, or 0.5 mg or lamivudine 100 mg for 24 weeks. The primary efficacy end point used to evaluate the dose–response relationship was mean change from baseline in serum hepatitis B virus (HBV) DNA level at week 22, as determined by polymerase chain reaction assay.

Results Entecavir demonstrated a clear dose–response relationship, with mean change from baseline in serum

M. Shindo (✉)
Division of Liver Disease, Department of Internal Medicine,
Akashi Municipal Hospital, 1-33 Takasyo-machi, Akashi-shi,
Hyogo, Japan
e-mail: mshindo@skyblue.ocn.ne.jp

K. Chayama
Department of Medicine and Molecular Science, Graduate
School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,
Hiroshima, Japan

S. Mochida
Department of Gastroenterology and Hepatology, Saitama
Medical University, Saitama, Japan

J. Toyota
Department of Hepatology, Sapporo Kosei General Hospital,
Hokkaido, Japan

E. Tomita
Department of Gastroenterology, Gifu Municipal Hospital, Gifu,
Japan

H. Kumada
Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

O. Yokosuka
Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate
School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

M. Sata
Department of Gastroenterology, Kurume University School of
Medicine, Fukuoka, Japan

N. Hayashi
Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka
University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

K. Suzuki
Department of Internal Medicine, Iwate Medical University,
Iwate, Japan

T. Okanoue
Department of Gastroenterology, Saiseikai Suita Hospital,
Osaka, Japan

H. Tsubouchi
Department of Digestive Disease and Lifestyle-Related Disease,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental
Sciences, Kagoshima, Japan

H. Ishikawa · T. Seriu
Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb Japan,
Tokyo, Japan

M. Omata
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,
University of Tokyo, Tokyo, Japan

HBV DNA level of -3.11 , -4.77 , and $-5.16 \log_{10}$ copies/ml with entecavir 0.01, 0.1, and 0.5 mg, respectively. Entecavir 0.5 mg was superior to lamivudine 100 mg for the mean change in HBV DNA level (-5.16 vs. $-4.29 \log_{10}$ copies/ml; $P = 0.007$). The overall incidence of adverse events was comparable between treatment groups. Two patients discontinued treatment because of adverse events (one with liver cirrhosis [entecavir 0.5 mg] and one with grade 4 serum alanine aminotransferase (ALT) elevation, nausea, and malaise [lamivudine 100 mg]). Serum ALT flares were observed in four patients; flares were associated with 2 $\log_{10}$ reductions or more in HBV DNA level and resolved without dose interruption.

Conclusion Entecavir 0.01–0.5 mg is well tolerated and produces a dose-dependent reduction in viral load in nucleoside-naïve Japanese patients with CHB. Compared with lamivudine 100 mg, entecavir 0.1 mg demonstrated noninferiority and entecavir 0.5 mg was superior in this population.

Keywords Chronic hepatitis B · Entecavir · Lamivudine · HBV DNA · ALT flare

Introduction

It is reported that more than 2 billion individuals worldwide have been infected with hepatitis B virus (HBV) and approximately 350 million people are long-term HBV carriers [1]. Chronic hepatitis B (CHB) is induced by chronic replication of HBV in the liver and has a poor prognosis, with 20–40% of infected individuals developing liver cirrhosis, noncompensated liver disorder, or hepatocellular carcinoma [2]. Treatment of CHB is aimed at sustained inhibition of HBV replication and remission of liver disease [3], ultimately preventing progression to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma [4].

Prior to the advent of the nucleoside analog lamivudine, interferon- α formed the mainstay of treatment, but this immunoregulatory cytokine requires parenteral administration and is poorly tolerated [5]. Lamivudine is well tolerated on oral administration and has been proven to be highly effective in the treatment of CHB, but the emergence of resistance mutations (including the YMDD motif) in the reverse-transcriptase domain of HBV polymerase frequently results in overt viral rebound and disease progression [6–9]. The novel nucleoside analog adefovir is effective against wild-type HBV and lamivudine-resistant strains and is well tolerated on long-term administration, but its clinical use is restricted by the need for renal monitoring in patients with impaired renal function [10].

Entecavir, a cyclopentylguanine-derived nucleoside analog and selective inhibitor of HBV replication, was

approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2005 for the treatment of CHB. Entecavir displays potent antiviral activity in the woodchuck and duck models of HBV infection [11, 12] and is reported to be 100- to 2,200-fold more potent than lamivudine and adefovir in inhibiting HBV replication in vitro [13, 14]. Phase II clinical trials of entecavir conducted in non-Japanese patients with CHB have demonstrated entecavir to be well tolerated and more effective than lamivudine [15, 16].

A global dose-finding study (ETV-005) conducted in lamivudine-naïve patients with CHB compared three doses of entecavir (0.01, 0.1, and 0.5 mg once daily) with lamivudine 100 mg once daily over a 22-week treatment period. Entecavir showed a clear dose–response relationship and was well tolerated at all three dose levels; in addition, 0.1 and 0.5 mg of entecavir showed superior antiviral activity compared with 100 mg of lamivudine [15].

Phase I studies of single-dose (0.05–2.5 mg) and multiple-dose (0.1–1.0 mg daily) entecavir conducted in Japan have confirmed the drug's safety in healthy men. As in Caucasian populations, entecavir displayed linear plasma pharmacokinetics over a wide range of doses, including putative therapeutic doses (0.5 and 1.0 mg), in Japanese subjects; there was no evidence of significant ethnic differences in its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Similar findings to those obtained in the global phase II clinical trials of entecavir might therefore be expected from corresponding studies conducted in Japanese patients.

To evaluate the dose–response relationship, the antiviral activity and safety of entecavir in Japanese CHB patients, we conducted a 24-week phase II study comparing entecavir (0.01, 0.1, and 0.5 mg daily) to lamivudine (100 mg daily).

Materials and methods

Study design

This randomized, double-blind, double-dummy study was conducted at 38 institutions in Japan from August 2003 to March 2005. Eligible patients comprised 20- to 75-year-old men and women with CHB who fulfilled the following criteria: (i) HBsAg-positive for 24 weeks or more or IgM HBcAb-negative with biopsy-confirmed CHB; (ii) HBeAg-positive or HBeAg-negative for 12 weeks or more; (iii) serum HBV DNA level 40 MEq/ml or more (143 pg/ml) by QuantiplexTM branched DNA hybridization method (bDNA assay) ($\geq 7.6 \log_{10}$ genome equivalent by the transcription-mediated amplification method or $\geq 10^{7.6}$ copies/ml by Roche AmplicorTM polymerase chain reaction method [PCR assay]) measured 2 weeks or more before screening and serum HBV DNA level 40 MEq/ml or more (by bDNA assay) at screening; (iv) serum alanine

aminotransferase (ALT) level 1.25–10 times the upper limit of normal (ULN); and (v) well-compensated liver disease with prothrombin time prolongation 3 s or less or international normalized ratio 1.5 or less, serum albumin level 3.0 g/dl or more, and total bilirubin 2.5 mg/dl or less (42.75 μ mol/l). After a 6-week screening period, eligible patients were stratified according to HBeAg status and study site and randomized (1:1:1:1) to oral treatment with entecavir (0.01, 0.1, or 0.5 mg plus matching placebo capsule) or lamivudine (100 mg plus matching placebo tablet) once daily for 24 weeks. All doses were administered at fixed times of the day, avoiding the 2 h before and after meals. Pregnant women were excluded from the study, as were patients with liver cirrhosis, patients with a history or evidence of variceal bleeding, patients with hepatic encephalopathy or ascites requiring diuretics, or patients with paracentesis. Patients with other liver disease (e.g., autoimmune hepatitis) were excluded from the study. In addition, patients were excluded if they had a serum creatinine level more than $1.5 \times$ ULN, hemoglobin level less than 10.0 g/dl, platelet count less than 70,000/mm³, granulocyte count less than $<1,500/\text{mm}^3$ or plasma α -fetoprotein level more than 100 ng/ml, a history of allergy induced by nucleoside analog or exposure to nucleoside analogs, a recent history (previous 24 weeks) of treatment with immunosuppressives or interferon- α/β , or current treatment of CHB.

Treatment efficacy was assessed after 22 weeks, and all eligible patients who completed 24 weeks of blinded therapy were given the option of enrolling in a separate entecavir trial. Patients who discontinued therapy prematurely were followed up for 24 weeks postdosing. Patients began anti-HBV therapy as recommended by their physician during the postdosing follow-up period.

Informed consent was obtained from all patients in writing prior to their inclusion in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and notifications were issued by the Ministry of Health and Labor.

Efficacy and safety assessment

The primary efficacy end point for the evaluation of the dose–response relationship of entecavir was the change from baseline in mean serum HBV DNA level at week 22, as determined by PCR assay. Secondary efficacy end points for the assessment of the noninferiority of entecavir at each dose to lamivudine included the change from baseline in mean serum HBV DNA level at week 22, as determined by PCR assay, the percentage of patients with a reduction in serum HBV DNA level $2 \log_{10}$ copies/ml or more or a serum HBV DNA level below the limit of detection

(400 copies/ml by PCR assay; 2.5 pg/ml or 0.7 MEq/ml by bDNA assay) at week 22, the percentage of patients with HBeAg loss, the percentage of patients with HBeAg seroconversion (HBeAg loss and appearance of HBe-antibody), the percentage of patients achieving ALT normalization (World Health Organization grade 0: $<1.25 \times$ ULN), and the percentage of patients achieving a protocol-defined response (HBV DNA level <0.7 MEq/ml by bDNA assay, HBeAg negativity and serum ALT level $<1.25 \times$ ULN for HBeAg-positive patients; HBV DNA level <0.7 MEq/ml by bDNA assay and serum ALT level <1.25 ULN for HBeAg-negative patients) at week 22. The incidence of genotypic drug resistance was also assessed in patients who had a $1 \log_{10}$ copies/ml or more increase in HBV DNA by PCR from nadir while on study drug.

Based on the results of the global dose–response study of entecavir conducted in nucleoside-naïve patients (ETV-005 study) [15], noninferiority of entecavir 0.1 or 0.5 mg compared with lamivudine (100 mg) was confirmed if the upper 95% confidence interval (CI) for the difference in mean HBV DNA levels at week 22 was $0.8 \log_{10}$ copies/ml or less.

Assay methods

Serum HBV DNA level was determined by Roche Amplicor™ PCR assay (Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan) and Quantiplex™ (Chiron) bDNA assay. Clinical laboratory tests, serum HBV DNA assays, and HBV serology were performed at the central clinical laboratory designated by the trial sponsor. Genotypic analysis of HBV isolates was performed using samples collected from patients on the first day of treatment. Genotypic analysis of HBV DNA polymerase was performed at SRL Inc. (Tokyo, Japan).

Statistical analysis

Numerical data were expressed by descriptive statistics. Serum HBV DNA level, a continuous variable, was analyzed after logarithmic transformation. For treatment group, comparisons of continuous variables, analysis of variance models, incorporating baseline HBV DNA level and HBeAg status as covariates were employed. For intertreatment comparisons of binary data, Cochran–Mantel–Haenszel tests were employed using baseline HBeAg status as a stratification factor. For analysis of dose–response relationships, Student's *t* test was applied to linear regression plots of serum HBV DNA level against log dose. A two-sided $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. For analysis of dose–response relationships using efficacy data, a two-sided $P < 0.05/3$ was taken to

indicate statistical significance following Bonferroni adjustment.

Results

Study population and demographic characteristics

A total of 137 patients, including 20- to 73-year-old men and women, met the study eligibility criteria and were randomized to the following treatment groups: entecavir 0.01 mg ($n = 35$), entecavir 0.1 mg ($n = 34$), entecavir 0.5 mg ($n = 34$), and lamivudine 100 mg ($n = 34$). Three patients (two in the entecavir 0.5 mg group and one in the lamivudine 100 mg group) discontinued the study prematurely; the reasons for discontinuation were noncompliance (one patient in the entecavir 0.5 mg group) and adverse events (liver cirrhosis in one patient [entecavir 0.5 mg group] and grade 4 serum ALT elevation with nausea and malaise in one patient [lamivudine 100 mg group]). Accordingly, a total of 134 patients (entecavir 0.01 mg group, 35 patients; entecavir 0.1 mg group, 34 patients; entecavir 0.5 mg group, 32 patients; and lamivudine 100 mg group, 33 patients) completed 24 weeks of treatment and were included in the efficacy assessment.

The four treatment groups were matched with respect to gender, age, body weight, and proportion of HBeAg-positive patients (Table 1). Serum HBV DNA levels by PCR assay (mean $\pm$ SD) at baseline were 7.94 ± 0.87 , 8.09 ± 1.05 , 8.39 ± 0.73 , and 7.94 ± 0.83 log₁₀ copies/

ml for the entecavir 0.01, 0.1, and 0.5 mg and lamivudine 100 mg groups, respectively. With regard to HBV genotype, 124 patients were genotype C, 6 patients were genotype A, 5 patients were genotype B, and 2 patients were genotype F. All patients were nucleos(t)ide-naïve and none had been pretreated with interferon therapy.

Virologic response

Mean changes (from baseline) in serum HBV DNA level at week 22 were -3.11 , -4.77 , and -5.16 log₁₀ copies/ml with entecavir 0.01, 0.1, and 0.5 mg, respectively (Fig 1; Table 2). Estimated differences in serum HBV DNA levels between the 0.1 and 0.5 mg entecavir groups and the low-dose entecavir group (0.01 mg) were determined after adjustment for baseline level and HBeAg status. Estimated intertreatment group differences (adjusted 95% CI) were -1.61 (-2.20 to -1.02) log₁₀ copies/ml between the entecavir 0.01 and 0.1 mg groups and -1.95 (-2.53 to -1.37) log₁₀ copies/ml between the entecavir 0.5 and 0.01 mg groups; both of these differences were statistically significant ($P < 0.0001$). In contrast, the difference in serum HBV DNA levels between the high-dose (0.5 mg) and medium-dose (0.1 mg) entecavir groups was not statistically significant (estimated difference [adjusted 95% CI] -0.23 [-0.69 to 0.23] log₁₀ copies/ml). Taken together, these results demonstrate the superiority of high- and medium-dose entecavir (0.1 and 0.5 mg) compared with low-dose entecavir (0.01 mg) in terms of viral load reduction (Table 3). Linear regression analyses indicated a

Table 1 Baseline demographics and clinical characteristics of treated subjects

	ETV 0.01 mg ($n = 35$)	ETV 0.1 mg ($n = 34$)	ETV 0.5 mg ($n = 34$)	LVD 100 mg ($n = 34$)
Male, n (%)	25 (71.4)	23 (67.6)	23 (67.6)	28 (82.4)
Female, n (%)	10 (28.6)	11 (32.4)	11 (32.4)	6 (17.6)
Age (years), mean $\pm$ SD	42.0 $\pm$ 12.5	40.1 $\pm$ 9.8	39.8 $\pm$ 10.4	42.3 $\pm$ 12.6
Weight (kg), mean $\pm$ SD	66.2 $\pm$ 12.5	64.6 $\pm$ 11.9	65.3 $\pm$ 11.1	64.4 $\pm$ 9.0
Ethnicity Japanese, n (%)	35 (100)	34 (100)	34 (100)	34 (100)
HBV DNA (log ₁₀ copies/ml by PCR), mean $\pm$ SD	7.94 $\pm$ 0.87	8.09 $\pm$ 1.05	8.39 $\pm$ 0.73	7.94 $\pm$ 0.83
HBeAg positive, n (%)	30 (85.7)	30 (88.2)	30 (88.2)	31 (91.2)
ALT (IU/l), mean $\pm$ SD	150.1 $\pm$ 111.8	162.0 $\pm$ 127.1	142.4 $\pm$ 82.2	185.0 $\pm$ 130.8
AST (IU/l), mean $\pm$ SD	83.2 $\pm$ 40.0	114.3 $\pm$ 109.4	81.0 $\pm$ 43.0	121.6 $\pm$ 85.4
Total bilirubin (mg/dl), mean $\pm$ SD	0.65 $\pm$ 0.25	0.56 $\pm$ 0.15	0.66 $\pm$ 0.25	0.71 $\pm$ 0.28
HBV genotype (%)				
C	32 (91.4)	30 (88.2)	32 (94.1)	30 (88.2)
A	1 (2.86)	2 (5.88)	1 (2.94)	2 (5.88)
B	1 (2.86)	1 (2.94)	1 (2.94)	2 (5.88)
F	1 (2.86)	1 (2.94)	0	0

ETV entecavir; LVD lamivudine