

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 療法における TVR 減量投与の有用性について

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始の有用性について検討した。Ggenotype1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)群又は B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)群に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)の全症例における著効率は、A 群:89%、B 群:85%とほぼ同等であり、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%、B 群:87%/88%/75%であった。また、3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%とほぼ同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した。また、A 群の治療早期の腎機能悪化は、B 群に比し、程度が強かった。以上より、C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し抗ウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性が示唆された。

共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師
小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学
原田直毅 大阪大学消化器内科学

向きに検討を行った(当院臨床研究倫理審査委員会承認、UMIN:000007313、000007330)。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法では、TVR の適正投与量について十分な検討がなされていない。今回、3 剤併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始例の TVR 通常量(2250mg/日)開始例に対する治療効果の非劣性について検討した。

B. 研究方法

Ggenotype1 型高ウイルス量(HCV-RNA 5LogIU/ml)の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)3 剤併用療法群又は、B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)3 剤併用療法群に無作為に 1:1 で割り付け、各群の有効性と安全性について前

C. 研究結果

2012 年に本比較試験に登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)について検討した(表 1)。治療開始前の HCV-RNA 量は、A 群:6.9IU/ml、B 群:6.8IU/ml とほぼ同等であった。全症例における RVR(4 週 HCV-RNA 陰性化)率、EVR(12 週 HCV-RNA 陰性化)率ならびに著効率は、A 群:79%、100%、89%、B 群:89%、95%、85%とほぼ同等であった。また、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%(5/5)、B 群:87%/88%/75%(6/8)であった(図 1)。

3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%と同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した(図 2,3)。また、A 群の治

表 1 . 患者背景

Baseline characteristics			
Factor	2250mg	1500mg	P value
Number	41	40	
Age (y.o)	60.1±8.7	61.0±8.8	0.50
Sex: male/female	23/18	23/17	1.00
Past history of IFN: naive/relapse/nr	15/20/5	15/17/8	0.63
HCV-RNA (median, Log IU/ml)	6.9	6.8	0.87
Liver histology: Activity:A0/1/2/3	0/22/6/0	0/21/4/0	0.73
Fibrosis:F0/1/2/3/4	1/12/8/5/2	2/9/9/4/1	0.89
WBC (/μl)	4943±1266	4980±1499	0.79
Neutrophils (/μl)	2578±919	2559±1131	0.85
RBC (x10 ⁶ /μl)	451±53	447±65	0.65
Hemoglobin (g/dl)	14.5±1.4	14.3±1.2	0.46
Platelets (x10 ⁶ /μl)	16.5±4.4	17.3±5.7	0.84
AST (IU/l)	55±68	42±26	0.16
ALT (IU/l)	63±87	50±39	0.15
BUN (mg/dl)	15.2±3.5	13.7±3.7	0.04
Scr (mg/dl)	0.74±0.19	0.72±0.17	0.36
UA (mg/dl)	5.5±1.4	5.5±1.4	0.70
IL28B SNP: TT/TG/GG	19/4/1	18/6/0	0.49
HCV core 70: wild/mutant	17/3	16/2	1.00
TVR dose (median, mg/kg/day)	38.4±7.3	25.7±5.0	<0.001
Peg-IFN dose (median, μg/kg/week)	1.49±0.12	1.47±0.13	0.44
RBV dose (median, mg/kg/day)	11.3±1.5	11.5±1.7	0.63

表 2 . 薬剤中止率と中止理由

3剤中止			TVR中止 (Peg-IFN/RBV継続例を含む)		
中止理由	2250mg	1500mg	中止理由	2250mg	1500mg
Hb減少	1例	1例	Hb減少	5例	1例
発疹	2例	1例	発疹	2例	3例
倦怠感	1例	1例	倦怠感	1例	1例
Bil上昇		1例	Bil上昇	1例	1例
中止率	9.8% (4/41)	10% (36/40)	消化器症状	1例	2例
			腎機能障害		1例
			中止率	24.4% (10/41)	22.5% (9/40)

療早期の腎機能は、B群に比し、程度が強かった。

D. 考察

今回、Ggenotype1型高ウイルス量(HCV-RNA 5LogIU/ml)のC型慢性肝炎患者を対象として、TVR開始用量を、通常用量(2250mg/日と減量用量(1500mg/日)に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。この結果、治療効果はほぼ同等であっ

たが、治療早期の重篤な皮疹や腎障害の悪化は減量群でより軽減されることが示され、TVR減量(1500mg/日)開始投与は、有効性を減じることなく、安全性を高める可能性が示唆された。

また、本研究での前治療無効例の著効率は、通常用量で100%(5/5)、減量用量(1500mg/日)で75%(6/8)であった。組み入れられた前治療無効例のうち、null responder(治療開始12週でHCV-RNA量減少が2Log未満)が4例存在

著効率（前治療効果別）

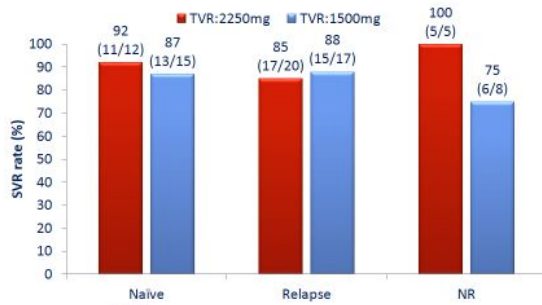


図1. 前治療効果別著効率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

未判定: 2250mg, n=1

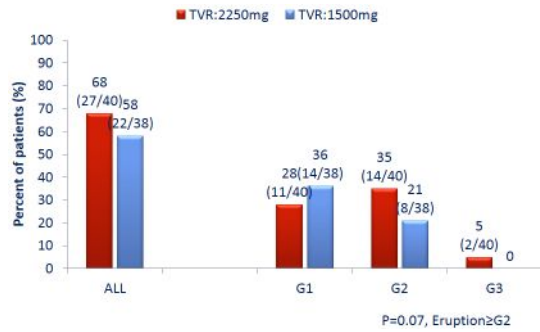
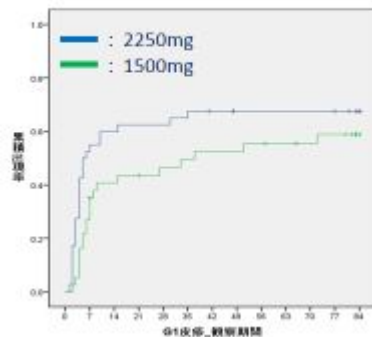


図2. Grade別皮疹出現率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

全体 (p=0.121)



Grade2以上 (p=0.046)

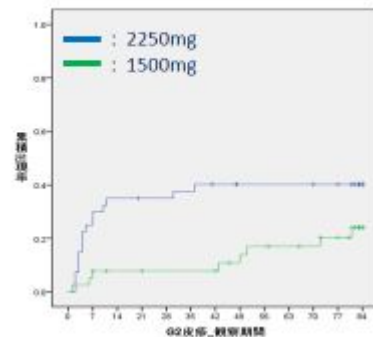


図3. 経時的皮疹出現率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

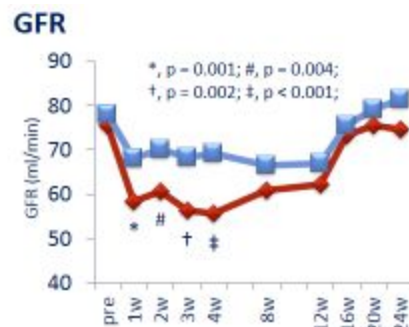
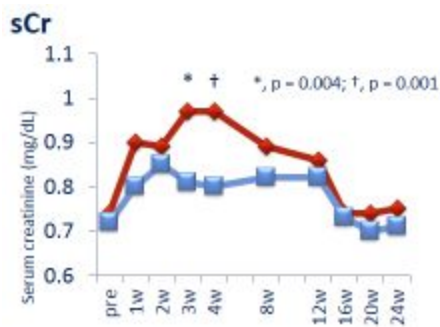


図4. 腎機能の推移
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

したが、これらがすべて減量用量(1500mg/日)群に割り付けられ、このうち2例が非著効となったため、減量開始群での著効率が低くなったものと考えられる。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するTVR/Peg-IFN/RBV併用療法において、減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し、抗ウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakusijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat. in press
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. J Gastroenterol. in press

2. 学会発表：

- 1) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎．“C型慢性肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV 併用療法 - 多施設(OLF)共同研究 -” シンポジウム「C型肝炎治療の最前線」第99回日本消化器病学会大会(鹿児島) 2013
- 2) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎．“難治性C型肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV3 剤併用療法における治療効果ならびに副反応に關与する因子について 多施設(OLF)共同研究 ” シンポジウム「C型肝炎の治療最先端」第49回日本肝臓学会総会(東京) 2013
- 3) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫．“難治性C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法ならびに Simeprevir (TMC435)/Peg-IFN/RBV 併用療法の有効性と安全性について” シンポジウム「C型肝炎治療の新展開」第17回日本肝臓学会大会、第55回日本消化器病学会大会(東京) 2013

H. 知的所有權の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし