

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

当院におけるtelaprevir + peginterferon + ribavirin 3剤併用療法の治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科科長

研究要旨 Telaprevir (TVR) + peginterferon 2b (PEG-IFN) + Ribavirin (RBV) による3剤併用療法は強力な抗ウイルス効果と高い治療率が期待される。当院における治療効果について検討したので報告する。

【方法】対象は当院にて3剤併用療法を導入し、治療終了後12週間以上経過し、効果判定可能であった70例である。全体の治療成績、TVR及びRBV減量投与の影響、48週間延長投与の影響について検討を行った。

【成績】(1) 全症例の治療成績：ITT解析でのRVRは67.1% (47/70)、EVRは80.0% (56/70)、EOTは72.9% (51/70)、SVR12は66.7% (46/69)、SVR24は66.2% (43/65)であった。このうち副作用中止例12例、無効中止4例、投与中再燃4例が含まれていた。全症例のSVR12を患者背景別に検討したところ、年齢、性差及びTVR開始用量別で有意差は認められなかった。IL28B別ではTG/GG症例がTT症例に対して、また、core70アミノ酸変異別ではmutant症例がwild症例比べ有意にSVR12は低率であった。また、前治療別では、再燃例が、初回例及び無効例に比してSVR12が高率であった。

(2) TVR及びRBV減量投与の検討：65歳未満あるいは65歳以上70歳未満でIL28B non TT (group 1, n=39) 症例では、TVR開始用量を2250mg/day、RBV開始用量は添付文書に従った。65歳以上70歳未満でIL28B TTあるいは70歳以上 (group 2, n=13) では、TVR開始用量1500mg/day、RBV開始用量400mg/dayとし検討した。group別のHCV-RNA陰性化率は、group 1でRVRは66.7%、EVRは79.5%、EOTは71.8%、SVR12は60.5%、SVR24は60.5%、group 2でRVRは84.6%、EVRは91.7%、EOTは69.2%、SVR12は69.2%、SVR24は69.2%と両群間に有意差は認めなかった。

(3) 24週投与と48週延長投与例での検討：24週投与例30例、48週投与例16例で検討した。両群におけるSVR24は24週投与群で88.9% (24/27)、48週投与群で100% (15/15)と有意差は認めなかったものの48週投与群で再燃が抑えられている可能性が示唆された (p=0.1803)。

【結語】当科における3剤併用療法の治療成績について、報告を行った。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

について検討したので報告する。

B . 研究方法

A . 研究目的

Telaprevir (TVR) + peginterferon 2b (PEG-IFN) + Ribavirin (RBV) による3剤併用療法は強力な抗ウイルス効果と高い治療率が期待される。今回、その治療効果に

対象は当院にて3剤併用療法を導入し、治療終了後12週間以上経過し、効果判定可能であった70例である。全体の治療成績、TVR及びRBV減量投与の影響および48週間延長投与の影響について検討を行った。

C. 研究結果

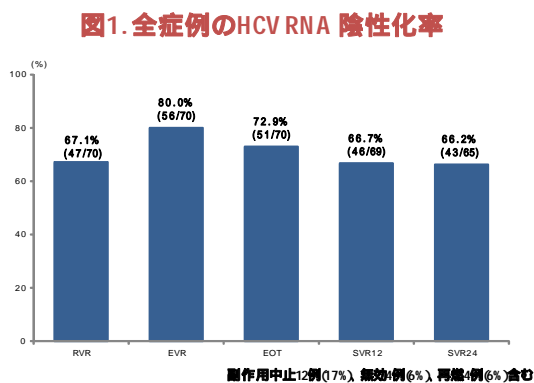
(1) 全症例の治療成績：患者背景は、年齢中央値は63.5歳、男女比は36:34、HCV-RNA中央値は6.4Logであった。IL28BはTT39例に対しnon TT25例、core70アミノ酸変異はWild18例に対しMutant28例、また前治療歴は初回9例、再燃22例、無効39例と難治性要因を有する患者の割合が高かった(表1)。

表1. 患者背景

	全症例 (n=70)
年齢：中央値(範囲)	63.5歳(25-76)
男/女	36/34
HCV RNA 量(Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.4(4.0-7.6)
IL28B：TT/non-TT	39/25
ITPA：CC/non-CC	54/10
Core70：Wild/Mutant	18/28
前治療：初回/再燃/無効	9/22/39
線維化：F0/F1/F2/F3/F4	1/18/4/20/10
TVR開始用量：2250mg/1500mg	49/21
白血球数(/ μ L)	4920 \pm 1380
血小板数($\times 10^4$ / μ L)	14.5 \pm 5.9
Hgb(g/dL)	13.5 \pm 1.6
ALT(IU/L)	47.5 \pm 30.9
Cre(mg/dL)	0.8 \pm 0.2
eGFR(mL/min/1.73m ²)	76.0 \pm 18.2
24週投与/延誤投与	51/19

(平均値 \pm 標準偏差)

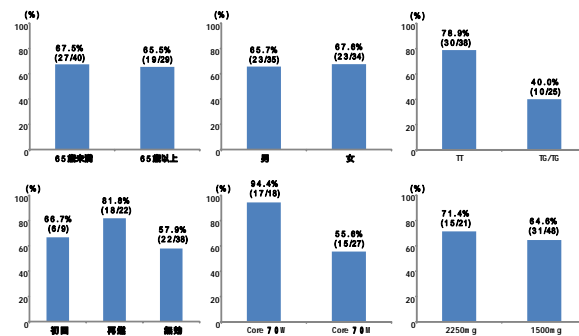
ITT解析でのRVRは67.1%(47/70)、EVRは80.0%(56/70)、EOTは72.9%(51/70)、SVR12は66.7%(46/69)、SVR24は66.2%(43/65)であった。このうち副作用中止例12例、無効中止4例、投与中再燃4例が含まれていた(図1)。



全症例のSVR12を患者背景別に検討したところ、年齢、性差及びTVR開始用量別で有意差は認められなかった。IL28B別では

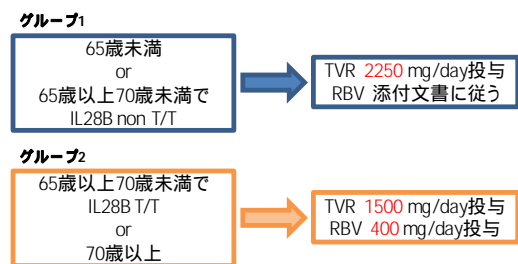
TG/GG症例がTT症例に対して、また、core70アミノ酸変異別ではmutant症例がwild症例比べ有意にSVR12は低率であった。また、前治療別では、再燃例が、初回例及び無効例に比してSVR12が高率であった(図2)。

図2. 全症例のSVR12率



(2) TVR及びRBV減量投与の検討：65歳未満あるいは65歳以上70歳未満でIL28B non TT (group 1, n=39) 症例では、TVR開始用量を2250mg/day、RBV開始用量は添付文書に従った。65歳以上70歳未満でIL28B TTあるいは70歳以上 (group 2, n=13) では、TVR開始用量1500mg/day、RBV開始用量400mg/dayとし検討した(図3)。

図3. 対象及び方法



* PEG-IFNの投与量は添付文書に従う

両群の患者背景では、年齢がgroup 2においてgroup 1に比して有意に高齢であった以外は両群間に有意差は認めなかった(表2)。

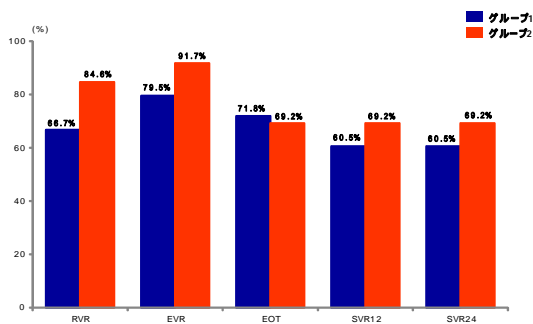
表2. 患者背景

	グループ1 (n=39)	グループ2 (n=13)
年齢：中央値（範囲）	59.0歳（25-68）	71.0歳（66-76）
男 / 女	21 / 18	4 / 9
HCV RNA 量 (Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.4 (5.0-7.5)	6.2 (4.3-7.6)
IL28B：TT / non-TT	20 / 19	9 / 4
ITPA：CC / non-CC	35 / 4	8 / 5
Core70：Wild / Mutant / 不明	14 / 20 / 5	2 / 6 / 5
前治療：初回 / 再燃 / 無効	5 / 11 / 23	4 / 4 / 5
線維化：F0/F1/F2/F3/F4/不明	1 / 12 / 2 / 12 / 6 / 3	0 / 3 / 1 / 4 / 4 / 1
TVR開始用量：2250mg / 1500mg	39 / 0	0 / 13
白血球数 (/μL)	4860 ± 1400	4950 ± 1850
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	14.3 ± 6.2	13.3 ± 5.9
Hgb (g/dL)	14.8 ± 5.6	13.5 ± 1.6
ALT (IU/L)	47.9 ± 34.0	54.2 ± 25.0
Cre (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79.4 ± 18.6	72.5 ± 13.6

(平均値 ± 標準偏差)

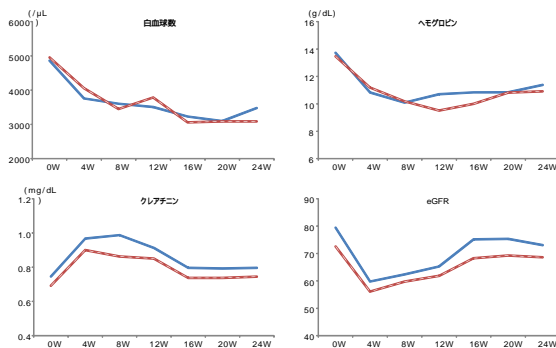
group別のHCV-RNA陰性化率は、group 1でRVRは66.7%、EVRは79.5%、EOTは71.8%、SVR12は60.5%、SVR24は60.5%、group 2でRVRは84.6%、EVRは91.7%、EOTは69.2%、SVR12は69.2%、SVR24は69.2%と両群間に有意差は認めなかった(図4)

図4. グループ別HCV RNA陰性化率



また両群間の臨床検査値の推移にも有意差は認めなかった(図5)。

図5. 臨床検査値の推移



(3) 24週投与と48週延長投与例での検討：24週投与例30例、48週投与例16例で検討した。患者背景は年齢が48週投与群において有意に高齢で、TVR開始用量が有意に少なかった以外は両群間に有意差は認めなかった(表3)

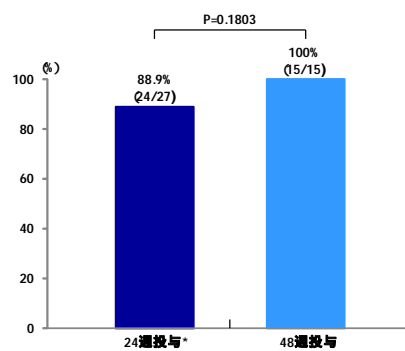
表3. 患者背景

	24週投与 (n=30)	48週投与 (n=16)	P値
年齢：中央値（範囲）	61.5歳（31-72）	68.5歳（58-76）	0.0013
男 / 女	18 / 12	5 / 11	0.0633
HCV RNA 量 (Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.5 (4.0-7.5)	6.4 (4.3-7.6)	0.4545
IL28B：TT / TG	20 / 5	8 / 7	0.0748
ITPA：CC / non-CC	22 / 3	11 / 4	0.2373
Core70：Wild / Mutant	12 / 8	4 / 8	0.1441
前治療：初回 / 再燃 / 無効	4 / 12 / 14	4 / 4 / 8	0.4686
線維化：F0/F1/F2/F3/F4	0 / 9 / 0 / 10 / 5	0 / 7 / 0 / 3 / 3	0.5041
TVR開始用量：2250mg / 1500mg	26 / 4	6 / 10	0.0006
白血球数 (/μL)	5080 ± 1250	5070 ± 1760	0.8032
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	15.8 ± 5.5	15.5 ± 5.6	0.9150
Hgb (g/dL)	13.7 ± 1.8	13.7 ± 1.6	0.8680
ALT (IU/L)	42 ± 24	40 ± 22	0.7554
Cre (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.1278
eGFR (mL/min/1.73m ²)	77.2 ± 17.8	76.5 ± 12.8	0.7307

(平均値 ± 標準偏差)

両群におけるSVR24は24週投与群で88.9%(24/27)、48週投与群で100%(15/15)と有意差は認めなかったものの48週投与群で再燃が抑えられている可能性が示唆された(p=0.1803)(図6)

図6. 24週投与と48週投与のSVR24率の比較



D. 考察

今回の全症例での3剤併用療法のSVR24は66.2%と全国の報告に比べると低値であったが、患者背景に難治要因を有する症例が多かったこと、副作用中止例が12例(17%)と多かったことが原因と考えられる。また、難治要因を有する症例が多かったことを反

映し、無効例4例、投与中再燃例が4例含まれたことも関係しているものと思われる。Per protocol解析で検討すると、SVR24は95.6% (43/45) と高いSVRが得られている。

TVR及びRBV減量での検討では、年齢及びIL28Bを考慮した開始用量の設定は、SVR24に差がなかったことから、妥当な設定と考えられた。

また、48週間への延長投与については、24週投与終了例から3例の再燃が認められたことより、延長投与により再燃が抑止される可能性が示された。しかしながら、個々の症例での検討が必要と思われる。

E . 結語

当科における3剤併用療法の治療成績について、報告を行った。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) N. Toyota, Y. Nakamura, M. Hieda, N. Akiyama, H. Terada, N. Matsuura, M. Nishiki, H. Kouno, H. Kohno, T. Irei, Y. Yoshikawa, K. Kuraoka, K. Taniyama, K. Awai. Diagnostic Capability of Gadoxetate Disodium-enhanced Liver MRI for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Multi-detector CT. Hiroshima J. Med. Sci. 2013; 62: 55-61.

2) Satoe Yokoyama, Shoichi Takahashi, Yoshiiku Kawakami, C. Nelson Hayes, Hiroshi Kohno, Hirotaka Kohno, Keiji Tsuji, Yasuyuki Aisaka, Shinsuke Kira, Keitarou Yamashina, Michihiro Nonaka, Takashi Moriya, Mikiya Kitamoto, Shiomi Aimitsu, Toshio Nakanishi, Hiroiku Kawakami, and Kazuaki Chayama. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A

randomized controlled trial. J. viral Hepatitis 2013; doi: 10.1111/jvh. 12146

2 . 学会発表

1) 当院におけるC型肝炎患者に対する3剤併用療法の初期治療効果及び副反応の検討-高齢者対策を中心に- 高野弘嗣、保田和毅、山下 賢、檜山雄一、水本 健、木村治紀、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、河野博孝. 第49回日本肝臓学会総会

2) 1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎再燃・無効例に対するPEG-IFN + Ribavirin併用療法におけるビタミンD上乘せ効果の検討 河野博孝、保田和毅、山下 賢、檜山雄一、水本 健、木村治紀、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、高野弘嗣. 第49回日本肝臓学会総会

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。