

201422007A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服政策研究事業

肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた
肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究

(H24-肝炎-一般-001)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- C型肝炎患者に対するインターフェロン治療における地域差の原因について 1
正木 尚彦

II. 分担研究報告

1. 東京都における肝疾患診療体制と医療費助成 9
泉 並木
2. 長崎県の肝臓死亡数からみた医療助成制度の申請状況13
八橋 弘
3. データベース二次利用システムの構築、費用対効果等の検討17
新保 卓郎・川崎 洋平
4. 広島県における肝炎医療費助成データによる肝炎治療の評価と今後の活用法について.....27
川上 由育
5. 石川県肝炎診療連携を利用した肝炎治療地域差改善の取り組み31
島上 哲朗・酒井 明人
6. 大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状に関する研究37
河田 則文
7. 肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票データベースの解析41
高後 裕

III. 研究成果の刊行に関する一覧表47

IV. 研究成果の刊行物・別刷57

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上
に資する研究（H24-肝炎-一般-001）」
平成 26 年度総括研究報告書

「C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療における地域差の原因について」
研究代表者 正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨：C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療の受療状況、投与完遂率、ウイルス学的治療効果には地域差が存在する。その原因について検討したところ、高齢者比率や人口あたりの肝臓専門医数とは相関せず、投与中断例における有害事象の発現頻度にも地域差はなかった。しかし、有害事象以外の原因に関して、効果不良の占める比率には地域差を認めた。ウイルス側要因に地域差のある可能性は否定できないものの、例えば、医療資源への診療アクセスに差異があることで治療中断に到る頻度に多寡が生ずる可能性なども想定される。

A. 研究の背景と目的

わが国の肝炎ウイルスキャリアは厚生労働科学研究疫学班（田中純子班）によると B 型肝炎 110-125 万人、C 型肝炎 100-150 万人と推定されている（2011 年時点）。これらウイルス肝炎患者についてのデータベースとしては、独立行政法人国立病院機構の肝疾患ネットワークを初めとして、比較的少数の専門医療機関の間ではテーマに応じて構築されてきたが、全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査が挙げられるくらいであり、また、人的・財政的問題から継続的に維持することが困難であった。

研究代表者らは、平成 20 年 4 月から全国で展開されている B 型・C 型肝炎患者のインターフェロン治療に対する医療費助成事業と協働し、わが国でインターフェロン治療を受けている B 型・C 型肝炎患者の年齢、性別、肝病変進行度、ウイルス型、ウイルス量、副作用の出現状況、および最終的治療効果等に関する臨床情報の収集を平成 21 年度から開始した。特に、平成 24 年度からは患者の受療状況・治療完遂率・治療効果等における地域差の存在に着目し、解析を進めてきた。平成 26 年度は地域差の生ずる要因解明を目的とした検討とともに、第一世代 DAA (directly acting anti-virals) であるテラプレビル 3 剤併用療法に関する解析を行った。さらに、研究分担者の成

果についても概括することとする。

B. 研究方法

・研究の対象、データ収集方法、解析方法、倫理的配慮については平成 25 年度研究報告書に記載済みであり、割愛する。

C. 研究結果

C-1. インターフェロン医療費助成における治療効果判定報告書の収集・解析

1) 解析進捗状況：平成 26 年 11 月までに 38 自治体から 23,380 例の報告書が回収された。このうち、問い合わせ中 8 例、諸事由による除外例 236 例を除いた 23,136 例については全国および自治体毎の単純集計を終了し、協力自治体へフィードバック済みである。肝炎情報センターでは解析結果を 2~3 ヶ月毎に協力自治体へフィードバックすることにより、当該地域における肝炎総合対策の基礎資料としての利活用をお願いしている。尚、本データベースの 98% は C 型肝炎患者であることから、受療状況、治療効果等に関する詳細な検討は C 型についてのみ実施しているが、すでに約 2 万例のデータベースになっていることから、解析結果の傾向はほぼ変わらないと考えている。平成 25 年 5 月までに収集した C 型肝炎患者 16,854 例に関する解析結果については、平成 25 年度総括研究報告書に記載済みであるが、特に、全国を

9ブロック（北海道・東北、関東、信越、北陸、東海、近畿、中国、四国、九州）に分けて比較したところ、インターフェロン治療の治療完遂率、治療成績が劣る2ブロックの存在が明らかとなった。その原因について、高齢者比率、人口10万人あたり肝臓専門医数との有意な相関は見られなかった。

2) 地域差に関わるその他の要因の検討：

投与完遂率は著効率と有意に相関していることから ($r=0.879$, $P=0.002$)、投与中断に関する諸因子について検討を進めた。

①投与中断例における有害事象の頻度：

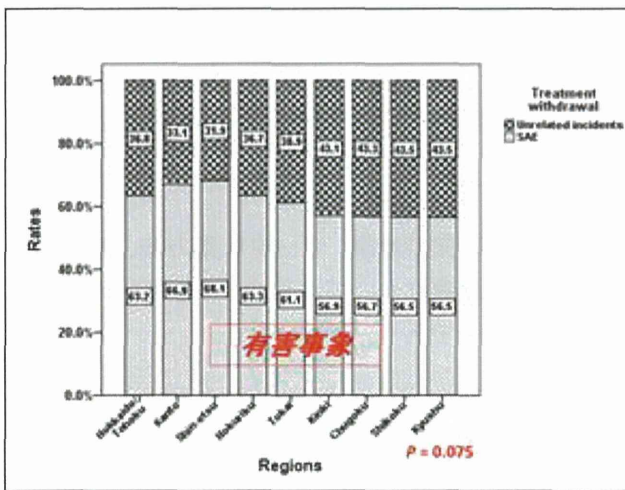


図1 投与中断例における有害事象の比率

各ブロックにおける投与中断例における有害事象の比率には有意な地域差を認めなかった (図1)。

②投与中断例における有害事象以外の原因：

Response-guided therapy の概念が浸透したことから、効果不良のため投与を中止する症例が増えている。有害事象以外の理由で投与中断した症例について、効果不良は比較的明確な理由であることから、その比率について検討したところ、地域によって異なることが判明した (図2)。尚、ウイルス側要因に地域差のある可能性については今後の検討課題であると考えている。また、効果不良以外の中断理由には、肝発癌、他疾患発症、転居、経済的理由、自己中断などが含まれるが、特に後二者に関連するものとして、インターフェロン治療への診療アクセス面における地域差の

存在が示唆された。治療完遂率、治療成績が劣っていた2ブロックは人口密度が低い地域であり、人口過疎、交通が不便、一次産業主体、等の条件が重なっていることで、医療資源への診療アクセスに影響した可能性がある。

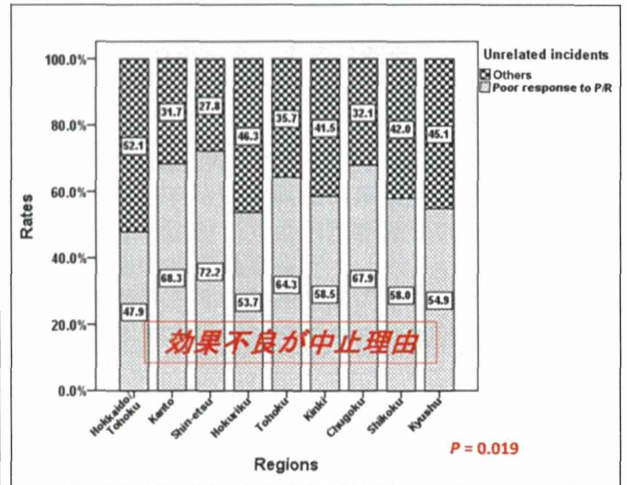


図2 有害事象以外の理由で中断した症例における効果不良の占める比率

C-2. テラプレビル3剤併用療法に関する解析

2011年9月に承認されその後約2年間全国で使用されたテラプレビル3剤併用療法に関する検討を行った。24自治体から1,222例が登録されたが、遺伝子型2型(2a)1例、判定不能5例、不明2例の計8例を除いた血清型1型1,214例(ゲノタイプが測定された820例の内訳: 1a 5例; 1b 単独 817例; 1b+2a 1例; 1b+2b 2例)について解析した。①性別: 男 670例 (55.2%) / 女 544例、②年齢: 10歳代 / 20歳代 / 30歳代 / 40歳代 / 50歳代 / 60歳代 / 70歳代 / 80歳代以上 = 1例 / 13例 / 49例 / 125例 / 375例 (30.9%) / 547例 (45.1%) / 102例 / 2例、③初回 516例 / 再治療 696例 (57.3%)、④慢性肝炎 1,176例 (96.9%) / 肝硬変 23例、⑤治療期間: 12週以下 / 13~24週 / 25~36週 / 37~48週 / 49~72週 / 73週以上 = 141例 (11.6%) / 841例 (69.3%) / 153例 (12.6%) / 46例 / 26例 / 4例、⑥治療効果: 著効 / 再燃 / 無効 / 判定不能 = 948例 (78.1%) / 112例 (9.2%) / 105例 (8.6%) / 49例、⑦治療完遂 / 有害事象で中止 / 有害事象以外で中止

／両方で中止＝1,033 例（85.1％）／135 例（11.1％）／42 例（3.5％）／3 例（0.2％）であった。中止理由となった有害事象は、多い順に食欲不振・嘔吐（34 例、2.8％）、倦怠感（30 例、2.5％）、精神神経症状（27 例、2.2％）、薬疹（22 例、1.8％）、腎障害（10 例、0.8％）等であった（一部重複あり）。投与完遂率、著効率ともに治験時のデータを上回っており、一方、重篤な皮膚障害の頻度はかなり低下していることから、担当医がさまざまな工夫をしつつ3 剤治療を行っていることが確認された。

C-3 分担研究者の研究報告

1) 泉 並木分担研究者（武蔵野赤十字病院）：
 ①東京都における C 型肝炎医療費助成の成果概要：平成 24, 25 年度で C 型肝炎に対するインターフェロン治療費助成のアウトカム調査が行われた。拠点病院から調査票が発送されて、肝炎治療にあたった肝臓専門医から回答されたものが集計された。749 例の調査票が回収されて解析された。年齢は 60 歳台が最も多かったが、次いで 50 歳台がほぼ同数集計された。今回の集計では、内服直接抗ウイルス剤（DAA）が使用される直前であったためか、セログループ 2 型が多く集計された。ウイルス学的効果の判定では、若年者ほど著効が多く、高齢者では再燃や無効が増加していた。
 ②NS5A 阻害薬に対する薬剤耐性変異：DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型症例において、NS5A 阻害薬の耐性変異について解析した。特に日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドラインで記載されている L31 と Y93 の治療前耐性変異を有する率を解析したところ、全国でほぼ 20%前後の率で変異が検出された（図 3）。この治療前の耐性変異の頻度は地域差がみられ、西日本でその頻度が高い傾向がみられた。したがって、インターフェロンフリーによる治療の評価をする場合には、治療前の薬剤耐性変異の頻度の地域間差を考慮することが必要と考えられる。

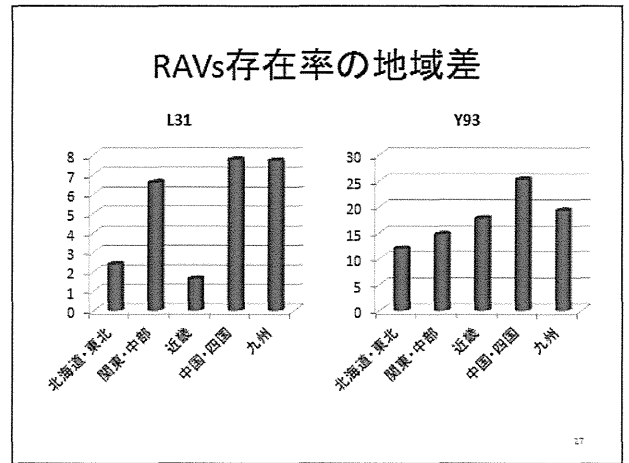


図 3 治療前の NS5A 阻害薬に対する耐性変異 (L31, Y93) の全国の分布

2) 八橋 弘分担研究者（長崎医療センター）：
 長崎県の IFN 医療助成制度申請制度を利用して治療を受けた肝炎患者数と長崎圏の肝癌死亡数の分析を二次医療圏単位で評価した。HCV 抗体陽性率が高い地域が肝癌年齢調整死亡率は高いことから、肝癌死亡率の高い地域が C 型肝炎ウイルス罹患患者数は多いと仮定し、地域ごとの医療助成申請状況を評価した。平成 20 年～24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年～2012 年の長崎県各自治体の肝癌死亡数を用いて評価した。長崎県二次医療圏の C 型肝炎 IFN 医療助成申請率を年齢調整したのち肝癌年齢調整死亡率で標準化して、肝癌死亡 1 人当たりに対する IFN 医療助成申請率を検討した。男性において最大 24 人医療助成を申請している地域がある一方で 3.8 人と低値にとどまる地域もあった。また女性に比し、死亡率の高い男性の申請数が低かった。

3) 川崎洋平分担研究者（東京理科大学）：
 PEG-IFN alfa-2a+Ribavirin 群と PEG-IFN alfa-2b +Ribavirin 群は、それぞれ 2811 人（男性：1348, 女性：1463）、5467 人（男性：2751, 女性：2716）であった。2 群間に有害事象による治療中止までの期間に差は認められず、先行研究で報告されていた 2 剤の同等の安全性を裏付ける結果であった。Cox 回帰の結果では、再治療が初回治療に比して、治療中止に至るハザード比が大きかった。再治療の患者は治療抵抗性、あるいは再発のために再度治療が必要になったと考えら

れ、初回治療患者に比べて予後が悪かったことが予想される。また、年齢が治療中止に至る期間に影響していたが、ハザード比は1.043であり、加齢による影響は甚大ではないことが示唆された。解析で用いたデータベースのデータは都道府県単位で報告・収集されたものであり、医療機関や地域の背景に差がある可能性があったため、有害事象による中止までの期間に関し、各都道府県の効果を推定したところ相違が見られた。だが、地域間差を考慮した場合、しない場合のいずれでも有害事象による治療中止迄の投与期間に2群間で差異は見られなかった。地域間差が結果に影響するほどの大きさではなかったためと考えられる。

4) 川上由育分担研究者 (広島大学) :

平成21年から26年8月までの公費助成の調査表を用いて広島県におけるC型慢性肝疾患に対するPegIFN/RBVベースの治療成績を全国と比較した。広島県の調査表報告数は2,476例(全国合計22,186例)と国内第1位であり、回収率は50%と高かった。PegIFN/RBV治療は全国と同程度の割合の報告数であるがPegIFN/RBV/TPVは全国より多かった。SVR率は初回治療例では全国と同程度であったが、再治療例においてG1型は全国と比べ広島県が高く、G2型は低かった。また、広島県では助成制度の今後の活用として制度を利用した患者の予後を追跡することにより治療対効果を検討するため広島県肝疾患患者フォローアップシステムを構築した。

5) 島上哲朗分担研究者 (金沢大学) :

石川県では平成22年度より過去の肝炎ウイルス検診陽性者を対象に年1回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始している。この事業により過去の肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップデータ、肝炎治療費助成制度データを統合したデータベースが構築されつつある。本研究では統合データベースを用いて、B型慢性肝疾患、およびC型慢性肝疾患に対する肝炎治療費助成制度利用に関する地域差の有無、助成制度利用者中の肝炎診療連携参加者の地域差の有無に関して検討した。その結果以下の事が明らかとなった。①C型慢性肝疾患の方が、

連携参加者の占める割合がB型慢性肝疾患に比べて高率であった。②C型慢性肝疾患では、能登北部・中部において連携参加者の占める割合が多かった。一方、B型慢性肝疾患では能登中部・南加賀地区において連携参加者の占める割合が高率であった。③B型・C型ともに金沢市の占める割合は他地域に比べて低率であった。これらの結果から石川県肝炎診療連携の参加は、金沢市以外の地域での治療導入の推進に寄与している可能性が考えられた。

6) 河田則文分担研究者 (大阪市立大学) :

大阪府・市にはウイルス性肝疾患患者数が多いことが知られている。しかしながら、実際の患者数はもとより、専門診療の実態の詳細は分かっていない。平成20年から肝炎治療医療費助成制度が始まり、平成26年11月までに大阪府ではのべ31,376人が肝炎治療に対して医療費助成を受けた。大阪府における肝臓専門医の分布と助成制度の申請状況を調査したところ、肝臓専門医の偏在はあるものの、申請状況に関しては地域間での差はなかった。平成26年10月までの大阪府における助成制度の追跡調査結果を把握したところ、IFN治療の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。また、当院では平成25年4月から、肝炎ウイルス検査(HBs抗原、HCV抗体)陽性患者については当科(専門科)への紹介を促す取り組みを開始した。取り組み開始後は、他科からウイルス性肝疾患患者の紹介が増え、一部の患者に対しては抗ウイルス治療が導入された。

7) 高後 裕分担研究者 (旭川医科大学) :

正木班の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏のインターフェロン(IFN)治療の完遂率および持続的ウイルス学的著効(SVR)率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低いが、その原因は明らかでない。肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票から国事業対象の根治的なIFN治療を行っている受給者以外の慢性肝炎、肝硬変・肝癌の医療助成受給者のデータベースを作成した。C型肝炎の46%がIFN少

量長期投与を受けており、この IFN 少量長期投与群はされていない群よりも有意に血清 ALT が抑制されていた。また、肝硬変・肝癌受給者のデータベースを作成し、その社会活動・日常生活状況を明らかにした。

D. 考察

厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成 20～25 年度の 6 年間でインターフェロン医療費助成の交付を受けた患者数は約 15 万 5 千人に達しており、当初の予測をかなり下回ってはいるものの、多額の公費助成が行われてきたわけで、そのアウトカムを正確に把握することはきわめて重要である。先行研究から継続している IFN 医療費助成を受けた肝疾患患者データベースは順調に構築が進んでおり、その解析結果は逐次協力自治体へフィードバックされており、その地域における肝炎対策の基礎資料として大いに役立っていると評価している。特に C 型肝炎患者に関する検討の結果、患者の受療状況、投与完遂率、ウイルス学的治療効果に関して、少なからず地域差の存在することが判明した。著効率は投与完遂率と強く相関していることから、投与完遂を妨げる要因の存在が示唆されるが、IFN 受療者における高齢者比率や住民人口あたりの肝臓専門医数とは明らかな相関を認めていない。本研究において十分なエビデンスを得ている訳ではないものの、投与完遂率・著効率の劣っている地域は、一次産業主体の人口過疎地域であり、医療資源への診療アクセス面に影響を及ぼしている可能性がある。さらに、自治体内部においてすら地域差の存在することが分担研究者による詳細な個別研究で明らかにされており、国・都道府県レベルのみならず市町村レベルでの一層の取組みの強化が必要である。

E. 結論

肝疾患診療レベルの均てん化を目指すには医療資源への診療アクセスを視野に入れた施策が必要であり、そのためには病診連携、病病連携のさらなる充実が囑望される。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表：

- 1) 正木尚彦、坂口孝作、海嶋照美、荒尾元博、須田烈史、島上哲朗。座談会：肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか。日本内科学会雑誌 103(1): 123-140, 2014.
- 2) 正木尚彦。[特集]ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開。ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチンネーションの動向も含めて。内科 113(4): 703-708, 2014.
- 3) 正木尚彦。肝炎ウイルス検診。成人病と生活習慣病 44(6): 657-661, 2014.
- 4) 正木尚彦。ウイルス性肝炎の動向とワクチン。成人病と生活習慣病 44(12): 1478-1483, 2014.
- 5) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. Hepatol Res 2014 Sep 5. doi: 10.1111/hepr.12419. [Epub ahead of print]
- 6) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Masaki N. Comparison of Peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database. Drug Design, Development and Therapy 2015;9: 283-290.
- 7) Izumi N. Efficacy of daclatasvir in hepatitis C virus. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12: 1025-31.
- 8) Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2014;20: 291-7.
- 9) Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, Hughes EA, Kumada H. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. Antivir Ther 2014;19: 501-10.

- 10) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014;49: 941-53.
- 11) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014 Nov;21(11): 762-8.
- 12) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014 Jun 24.
- 13) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 2014 Nov;60(5): 1563-70.
- 14) 島上哲朗、酒井明人、金子周一. C型肝炎、肝硬変患者、キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス *日本臨床* 2015年1月 73巻増刊号1、788-92.
- 15) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 Feb;30(2): 337-44.
- 16) Yamakawa K, Uchida-Kobayashi S, Yamakawa T, Tamori A, Kawada N. Response-guided peginterferon α -2a monotherapy for hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Virol Antivir Res* 2014;3: 1.
- 17) Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014;20(34): 12031-8.
- 18) Hai H, Tamori A, Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 May 28;20(20): 6236-43.
- 19) Tamori A, Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 Sep;29(9): 1715-21.
- 20) Nishikawa H, Enomoto H, Nasu A, Aizawa N, Saito M, Tamori A, Kawada N, Kimura T, Osaki Y, Nishiguchi S. Clinical significance of pretreatment serum interferon-gamma-inducible protein 10 concentrations in chronic hepatitis C patients treated with telaprevir-based triple therapy. *Hepatol Res* 2014;44(14): E397-E407.
- 21) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59(6): 2083-91.
- 22) Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Adjuvant epoetin- β with peginterferon- α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Hepatol Res* 2014; 44(10): E290-6.
- 23) McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Chayama K, Toyota J, Izumi N,

Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Hughes EA, Watanabe H, Ishikawa H, Kumada H. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antivir Ther* 2014;19(5): 479-90.

24) Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N. Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(1): 201-7.

25) Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Murakami Y, Kawasaki Y, Tsuruta D, Kawada N. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann Hepatol* 2015;14(1): 28-35.

26) Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(2): 387-94.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に
資する研究」

平成 26 年度 分担研究報告書

東京都における肝疾患診療体制と医療費助成
研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨；東京都では東京都肝疾患連絡協議会の討議のもとに、平成 23 年度から肝疾患診療連携拠点病院が 2 か所設置されて、13 の幹事医療機関が協議して肝疾患の医療体制の整備が行われ、肝臓専門医療機関を認定して肝疾患対策が行われている。連携拠点病院 2 か所を中心にして、医療従事者研修会が年 6 回開催され、市民公開講座が 2 か所で行われている。さらに平成 24 年度から企業検診担当者向け肝炎講座が年 2 回開催されている。平成 26 年度からは年 2 回、肝疾患コーディネーター養成講座が開催されて、東京都全体に肝疾患対策がまんべんなく試行されるような対策を講じている。幹事医療機関としては、23 区内が 12 施設、多摩地区が 1 施設で、人口が多摩地区に 320 万人であることを考慮すると 23 区に集中している。さらに、東京都内の肝臓専門施設は 350 施設が認定されているが、23 区には 299 施設が存在し、多摩地区は 51 施設である。肝臓専門医数も 23 区に数多く在籍している。23 区が典型的な大都市であるが、地域性が希薄であり医療連携を構築することが困難である。幹事医療機関を中心に東京都全体で肝疾患対策を講じる必要がある。平成 25 年と 26 年度に医療費助成の成果が集計された。C 型肝炎では 749 例が集計され、年齢分布は 60 歳代が 213 人、50 歳代が 197 人と他都道府県よりも若年である。ペグインターフェロンとリバビリン 2 剤による治療が 455 例で最も多く、若年者ほど著効が多かった。テラプレビルを含む 3 剤併用が 106 例集計され、50 例が著効になっていた。この結果を解析して、さらに効果的な肝疾患対策を講じる必要がある。

研究協力者

武蔵野赤十字病院消化器科
黒崎雅之部長、板倉潤副部長

いる。これらの対策のもとに行われた肝炎治療に関する医療費助成の成果が集積されたため、解析した。また、今後インターフェロンなしで治療が行われる患者が増加すると考えられるが、その問題点について考察することとした。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対して、治療が進歩し医療連携体制を進め、肝臓への進行を防止する対策が重要になっている。東京都では肝疾患連絡協議会の討議内容に基づき医療体制の整備が行われてきた。平成 23 年度より肝疾患連携拠点病院が 2 か所設置され、東京都における肝疾患対策にあたって

B. 研究方法

東京都では平成 23 年度から肝疾患診療連携拠点病院として 2 か所が指定され、肝疾患対策にあたってきた。平成 19 年より肝炎治療に対する医療費助成制度が行わ

れ、これにともなって肝臓専門医療機関が認定されて、実際の肝炎患者の治療が推進されている。また、平成 25 年度から、肝炎医療費助成制度の成果について、集計が開始された。これをもとに、東京都における肝疾患診療体制の実際の成果と解析を行うこととし、さらに今後インターフェロンなしで内服抗ウイルス剤による治療が行われる患者が増加することが見込まれるため、その問題点について考察することとした。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

東京都における肝疾患診療体制の整備

東京都では東京都肝疾患連絡協議会の討議のもとに、平成 20 年度から 13 の幹事医療機関が設置されて協議のうえ、肝疾患に対する医療体制の整備が行われている。幹事医療機関として、11 大学病院と 2 つの病院が任務を担っている。幹事医療機関は、23 区内が 12 施設で、1 施設が多摩地区に存在している(図 1)。

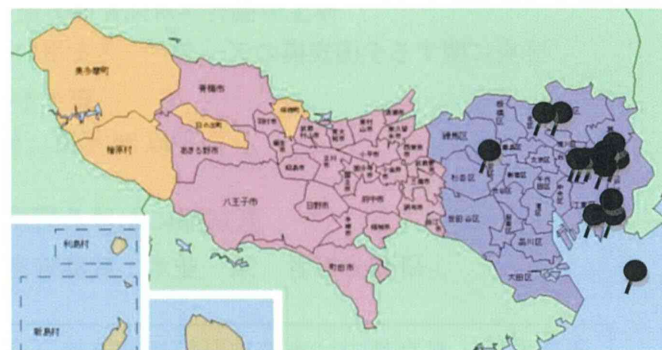


図 1. 東京都の幹事医療機関の分布

さらに、平成 23 年度から肝疾患連携拠点病院を中心として、医療従事者研修会が年 6 回開催されている。さらに、市民公開講座が年 2 回開催され、肝疾患コーディネーター養成講座が年 2 回行われている。また、ウイルス肝炎検診の効率を向上させるために、企業の検診担当者向け肝炎講座が年 2 回開催されている。

東京都における C 型肝炎医療費助成の成果概要

平成 24, 25 年度で C 型肝炎に対するインターフェロン治療費助成のアウトカム調査が行われた。拠点病院から調査票が発送されて、肝炎治療にあたった肝臓専門医から回答されたものが集計された。749 例の調査票が回収されて解析された。年齢は 60 歳台が最も多かったが、次いで 50 歳台がほぼ同数集計された。今回の集計では、内服直接抗ウイルス剤が使用される直前であったためか、セログループ 2 型が多く集計された。ウイルス学的効果の判定では、若年者ほど著効が多く、高齢者では再燃や無効が増加していた(図 2)。

ウイルス学的判定(PP)

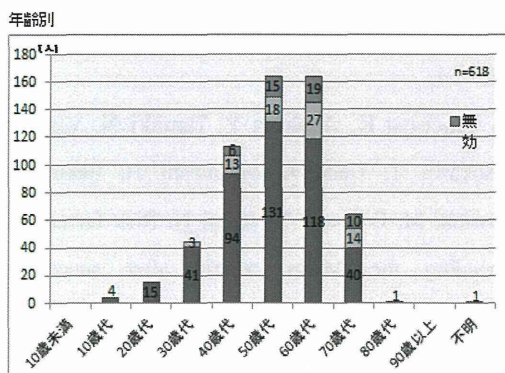


図2. ウイルス学的効果の年齢別解析

副作用による中止は高齢者の方が多く、倦怠感や精神神経症状、貧血や血小板低下があげられていた。

NS5A 阻害薬に対する薬剤耐性変異

内服直接抗ウイルス剤 (direct acting antiviral; DAA) による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型症例において、NS5A 阻害薬の耐性変異について解析した。特に日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドラインで記載されている L31 と Y93 の治療前耐性変異を有する率を解析したところ、全国でほぼ 20% 前後の率で変異が検出された (図 3)。この治療前の耐性変異の頻度は地域差がみられ、西日本でその頻度が高い傾向がみられた。したがって、インターフェロンフリーによる治療の評価をする場合には、治療前の薬剤耐性変異の頻度の地域間差を考慮することが必要と考えられる。

RAVs存在率の地域差

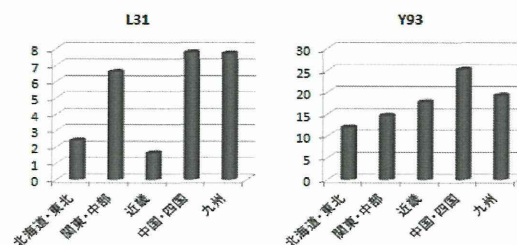


図2. 治療前の NS5A 阻害薬に対する耐性変異 (L31, Y93) の全国の分布

D. 考察

各都道府県において肝疾患診療体制の整備が行われているが、東京都における肝疾患診療体制の整備状況と、C型肝炎に対するインターフェロン治療の医療費助成の成果の解析が行われ、その実態が把握された。東京都では、肝臓専門医の数が多いが、主として 23 区内に在籍していた。ペグインターフェロンとリバビリン併用による治療は、ほぼ全国と同様に行われており、ウイルス排除率は全国と同様であった。若年者ほど治療効果がよく、これは高齢者になるほど途中中止例や副作用がみられることと関連していると考えられた。

今後は IFN を用いずに DAA のみで治療する症例が増加すると考えられるが、治療前に存在する薬剤耐性変異が治療効果に大きな影響を及ぼす。わが国の開発治験では、プロテアーゼ阻害薬と NS5A 阻害薬の内服 2 剤で治療を受けた症例において、治療前に Y93H 耐性を有していた症例の治癒率が低だけでなく、治療後には NS5A 耐性だけでなくプロテアーゼ阻害薬に対する耐性も検出されており、多重耐性となることが報告されている。C型肝炎治療の医療費助成の成果を集計する場合に、治療

前に存在する薬剤耐性変異の頻度が治療効果に影響すると想定される。そこで、全国における地域差など、治療効果に影響する因子を十分把握したうえで評価していくことが必要と考えられる。

E. 結論

東京都において肝疾患診療体制は適切に整備されていると考えられるが、大都市における医療連携の困難さがあり、今後の課題である。インターフェロン治療に対する医療費助成の成果は、ほぼ他都道府県と同様であった。今後、インターフェロンフリーのDAAのみで治療を行う場合には、治療前に存在する薬剤耐性変異が効果に影響を与えると考えられるため、地域差を考慮するうえで考慮すべきと判断された。

F.健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 泉 並木. 肝臓診療ガイドライン第3版 試案公聴会. 第49回日本肝臓学会総会 特別企画1、東京、2013.6.

2) 泉 並木、林 紀夫、後藤章一郎. ゲノタイプ1型C型肝炎におけるシメプレビル(TMC435)による再治療の有効性の検討(CONCERTO-2/3試験). 第49回日本肝臓学会総会、東京、2013.

3) 鈴木雄一郎、泉 並木、他. 高齢、線維化進行例のC型慢性肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果. 第49回日本肝臓学会総会、0-42、東京、2013.

2. 論文発表

(1) Izumi N. Efficacy of daclatasvir in hepatitis C virus. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12: 1025-31.

(2) Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2014;20: 291-7.

(3) Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, Hughes EA, Kumada H. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther* 2014;19: 501-10.

(4) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014;49: 941-53.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

長崎県の肝臓死亡数からみた肝炎医療助成制度の申請状況

研究分担者 八橋弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：長崎県の IFN 医療助成制度申請制度を利用して治療を受けた肝炎患者数と長崎圏の肝臓死亡数の分析を二次医療圏単位で評価した。HCV 抗体陽性率が高い地域が肝臓年齢調整死亡率は高いことから、肝臓死亡率の高い地域が C 型肝炎ウイルス罹患患者数は多いと仮定し、地域ごとの医療助成申請状況を評価した。平成 20 年～24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年～2012 年の長崎県各自治体の肝臓死亡数を用いて評価した。長崎県二次医療圏の C 型肝炎 IFN 医療助成申請率を年齢調整したのち肝臓年齢調整死亡率で標準化して、肝臓死亡 1 人当たりに対する IFN 医療助成申請率を検討した。男性において最大 24 人医療助成を申請している地域がある一方で 3.8 人と低値にとどまる地域もあった。また女性に比し、死亡率の高い男性の申請数が低かった。

共同研究者

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター

松永 晶子 同上

内川宏一郎 長崎県福祉保健部医療政策課

永吉由加子 長崎県福祉保健部医療政策課

A. 研究目的

国内最大の感染症のひとつである C 型肝炎ウイルス性肝炎はインターフェロン (IFN) 治療が奏功すれば、その後の肝硬変・肝臓といった重篤な病態への移行阻止が期待される。ところが IFN は高額であり、このことは治療導入の障害のひとつであった。この障害を解決すべく、肝臓予防を目的として 2008 年 4 月から IFN 医療費助成事業がはじまった。

研究 3 年目の本年は、長崎県の IFN 医療費助成制度の申請状況を、各市町村単位で評価を行った。

B. 研究方法

平成 20 年～24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年～2012 年の長崎県各基礎自治体単位で報告されている肝臓死亡数を用いて評価した。

肝臓死亡数は長崎県がん登録事業報告書を用いた。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

また前年同様に交付申請書には、下記のアンダーラインで表記した説明文を記載し、署名をいただく様式としている。

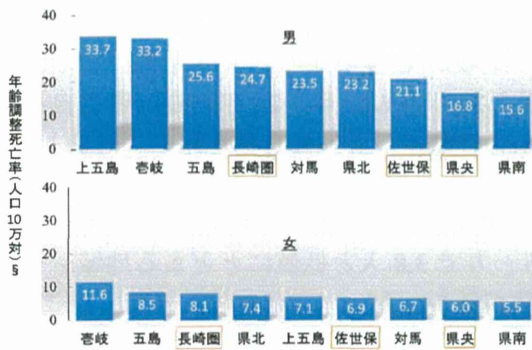
肝炎治療特別促進事業は、早期治療の促進の観点からインターフェロン治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。本制度においては、今後の肝炎対策の基礎資料とする目的で、インターフェロン治療の終了日から概ね6か月を経過した後、県への肝炎インターフェロン治療効果判定報告書(様式第10)の提出を、診断書を作成した医療機関に対して求めております。

なお、当該報告書の使用にあたっては、プライバシーの保護に十分配慮し、目的以外に使用することは一切ありません。

C. 研究結果

1) 長崎県二次医療圏の肝癌年齢調整死亡率

2008年から2011年の二次医療圏における肝癌年齢死亡率（人口10万対）を算出した（図1）。男性では上五島（33.7人）、壱岐（33.2人）が特に高かった。女性の年齢調整死亡率はどの地域においても男性より低かった。



（図1）長崎県二次医療圏の肝癌年齢調整死亡率

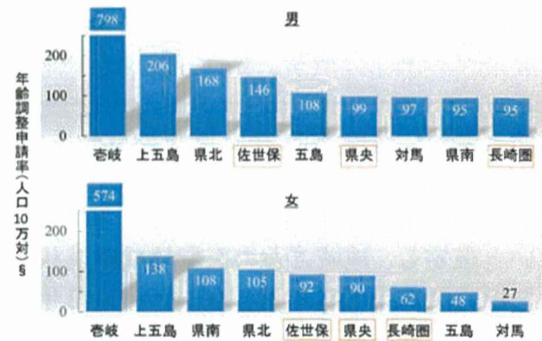
2) 長崎県二次医療圏の肝炎ウイルス陽性率と年齢調整死亡率の関係

2002年から2006年に行われた肝炎検診での陽性率を用いて肝癌年齢調整死亡率の関係を検討した。HBs抗原陽性率との相関は認められないが、HCV抗体陽性率は男女とも有意な相関関係を認めた（図2）。

3) 長崎県二次医療圏のC型肝炎IFN医療助成申請率

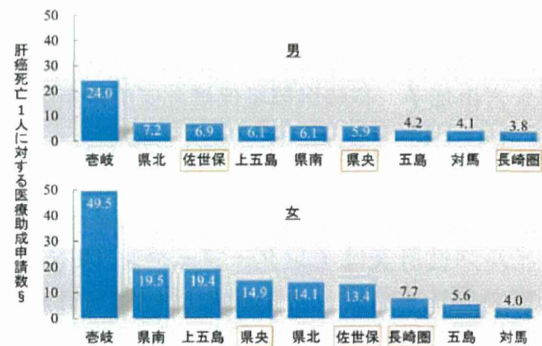
2008年から2013年のIFN医療助成申請数から申請率を、肝癌年齢調整死亡率と同様に昭和60年人口モデルを用いて年齢調整して比較した。男性においては壱岐が最

も高く（人口10万対798人）、他の地域より高かった。県都がある長崎圏がもっとも低かった（人口10万対95人）。女性においても壱岐が最も高く人口10万対574人であった。

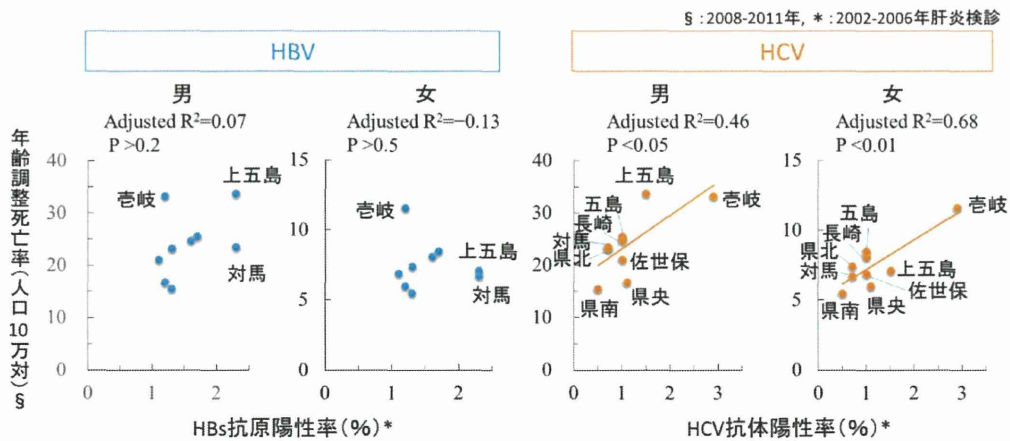


（図3）長崎県二次医療圏のC型肝炎IFN医療助成申請率（年齢調整済）

4) 単位肝癌死亡数あたりの医療助成申請率



（図4）長崎県二次医療圏の肝癌死亡ひとりあたりのC型肝炎IFN医療助成申請数（年齢調整済）



（図2）長崎県二次医療圏の肝炎ウイルス陽性率と年齢調整死亡率の関係

長崎県二次医療圏の C 型肝炎 IFN 医療助成申請率を年齢調整したのち肝癌年齢調整死亡率で標準化して、肝癌死亡 1 人当たりに対する IFN 医療助成申請率を検討した (図 4)。男性では壱岐が 24 人に医療助成を申請していたのに対し、長崎圏では 3.8 人であった。女性では壱岐が 49.5 人に医療助成を申請していたが、長崎圏では 7.7 人であった。

またいずれの地域においても男性の医療助成申請率が女性より低かった。

D. 考察

C 型肝炎患者の高齢化が認められるなか、肝がん予防のために、早期に治療導入が図られる体制が重要となっている。平成 20 年から始まった肝炎医療助成制度も 5 年を超えたが治療が必要な患者がどれほど医療助成を受けているのかできるだけ精緻な評価が必要である。しかしながら医療助成申請者数は十分に把握できても、肝炎ウイルス罹患患者が正確に把握できないため導入率の評価を困難にしている。そこで我々は、肝癌死亡数を用いることで肝炎医療助成の申請がどれほど行われているのか評価を試みた。肝癌死亡は長崎県がん登録事業の報告書を用いた。日本の肝癌の 90% 以上は肝細胞癌であり、肝細胞癌の大部分は B 型肝炎ウイルスあるいは C 型肝炎ウイルスの持続感染症例である。肝炎ウイルスの持続感染は肝細胞癌の高リスク因子である。とくに C 型肝炎ウイルス罹患率が多い地域ほど肝がん死亡率が高かった (図 2)。よって肝炎罹患患者数のかわりに各医療圏の肝癌死亡数を用いて、肝炎医療助成申請数の割合を年齢調整を行い地域間比較で検討した。

図 4 に示すように同じ長崎県内にあっても、C 型肝炎の IFN 治療助成申請率の割合に地域差が認められた。

また肝癌死亡率の高い男性の申請率が女性より低く、対策が必要と考える。

E. 結論

肝がん年齢調整死亡率で調整した C 型肝炎の IFN 医療助成申請率には地域差がみら

れた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatology Res* 2014 Oct;44(10): E267-72.

(2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014 Nov;21(11): 762-8.

(3) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoué T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatology Res* 2014 Jun 24. PMID: 24961662

(4) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 2014 Nov;60(5): 1563-70.

(5) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of

diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol* 2014 May;2(3): 349-355.

(6) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsubashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine*, in press (accepted: July 27, 2014).

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・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

研究要旨： 26 年度は、次の 3 つを主な研究課題とした。1 つ目の研究課題は、後期高齢者の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 療法の現状を明らかにし、その治療効果と安全性を検討する事(以下：研究課題 1)。2 つ目の研究課題は、C 型慢性肝炎患者に対する Peginterferon (以下：PEG-IFN) alfa-2a 又は alfa-2b とリバビリン (以下：RBV) の併用による治療効果を Sustained Virological Response (SVR) で比較し、検討する事 (以下：研究課題 1)。3 つ目の研究課題は、PEG-IFN alfa-2a 又は alfa-2b と RBV の併用治療での有害事象による治療中止までの時間を比較し、それらに影響する因子を検討する事 (以下：研究課題 2)。

研究課題 1 では、後期高齢者の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 療法の現状を明らかにし、その治療効果と安全性を検討した。この検討では、肝炎 DB に記録のある C 型慢性肝炎患者とした。75 歳未満の若年者と 75 歳以上の高齢者での治療効果と安全性を検討するために、ウイルス学的判定、投与完遂状況、副作用による中止状況の比較をした。さらに、後期高齢者の、ウイルス学的判定が「著効」あるいは「副作用による中止」と関連する要因を評価するためにロジスティック回帰分析を実施した。解析対象集団での、後期高齢者は 310 人だった。後期高齢者の平均年齢は 76.7 歳。ウイルス学的判定、副作用による中止による後期高齢者と若年者の比較においては優位な差が認められた ($p < 0.001$)。これらの結果から、後期高齢者に対する IFN 療法の現状が明らかになり、その治療効果と安全性の一端が解明できた。

研究課題 2 では、C 型慢性肝炎患者に対する PEG-IFN alfa-2a 又は alfa-2b と RBV の併用による治療効果を SVR で比較をした。この検討では、データベース登録患者数は 16349 人で、除外基準に抵触する患者を除くと、解析対象者は 12706 人であり、Peg-IFN alfa-2a と alfa-2b はそれぞれ、3578 人と 9128 人で、平均年齢は、それぞれ 59.05 歳と 57.17 歳であった。Peg-IFN alfa-2a に対する alfa-2b の SVR の粗オッズ比は 1.31 (95%CI : 1.23-1.44) で、調整オッズ比は 0.96 (95%CI : 0.88-1.05, $p = 0.396$) だった。SVR に影響がする因子は年齢 ($p < 0.001$)、性別 ($p < 0.001$)、血小板数 ($p < 0.001$)、ALT 値 ($p < 0.001$)、HCV viral load ($p < 0.001$)、Genotype ($p < 0.001$)、治療歴 ($p < 0.001$) であった。両群では患者背景に違いがみられたため、粗オッズ比では Peg-IFN alfa-2b の SVR が若干良好である事が認められたが、共変量で調整すると両群の SVR に有意な差は認められず、実診療下での 2 剤の治療による SVR には相違がないことが示唆された。従って、C 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN alfa-2a 又は alfa-2b と RBV の併用療法による治療効果 (SVR) に相違はなかった。

研究課題 3 では、PEG-IFN alfa-2a または alfa-2b と RBV の併用治療での有害事象による治療中止までの期間を比較し、それらに影響する因子を検討した。また、地域を変量効果とした Cox 回帰を用いて、地域差の検討もした。この検討では、PEG-IFN alfa-2a と alfa-2b は、それぞれ 2811 人と 5467 人で、平均年齢は、それぞれ 59.5 歳と 58.6 歳、治療期間 (日) の中央値は、それぞれ 339 日間と 336 日間だった。副作用による治療中止人数は、PEG-IFN alfa-2a が 308 人 (11.0%) で、alfa-2b が 638 人 (11.7%) だった。Log-rank 検定では、2 群間に差は認められなかった ($p = 0.273$)。Cox 回帰での有害事象による治療中止のハザード比は 0.914 ($p = 0.207$)。有害事象による治療中止に影響する因子は、年齢 ($p < 0.0001$) と再治療 ($p = 0.016$) だった。地域を変量効果とした Cox 回帰の結果では、PEG-IFN alfa-2b 群に対する alfa-2a 群の、有害事象による治療中止のハザード比は、0.903 ($p = 0.162$) だった。これらの結果より、C 型慢性肝炎患者に対する PEG-IFN alfa-2a、または PEG-IFN alfa-2b と RBV の併用治療では、有害事象による治療中止までの期間に差はなく地域間差を考慮しても安全性は同等であった。