

C型慢性肝炎難治症例に対する ペグインターフェロンおよび リバビリン併用療法における 延長投与（72週投与）について

肝炎治療戦略会議報告書

平成20年11月14日

C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与(72 週投与)について

平成 20 年 11 月 14 日

1. はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の進歩により、ここ数年間で目覚ましい治療結果が得られ、C 型慢性肝炎の根治率(※1)は上昇した。本邦において頻度が高く、かつ根治率が低い C 型慢性肝炎の遺伝子型(以下、ジェノタイプ) 1b、高ウイルス量症例(いわゆる C 型慢性肝炎難治症例)に対しても、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法(48 週投与)が標準的治療となって以来、十数%であった根治率が約 50%まで大幅に改善している。しかし、逆に言えば、現行の 48 週投与では、依然として約 50%が治癒に至ることは難しい。

これらの症例のうち、インターフェロン治療初期において HCV-RNA が陰性化しないものの、その後の治療経過中に C 型肝炎ウイルスが陰性となる一部症例(Late Viral Responder ; 以下 LVR 症例)については、標準的治療の 48 週投与では治療効果が不十分であり、根治率を上昇させる工夫のひとつとして、72 週まで延長投与を行うことが望ましいとする指摘(※2)があり、医療現場での治療実績も積み重ねられつつある。

このような状況を背景として、本戦略会議において、C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与(72 週投与)の有効性、安全性について、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、意見としてとりまとめた。

(※1) 治療終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率

(※2) 厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(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」(主任研究者:熊田博光先生)において、C 型慢性肝炎の治療ガイドラインの補足として、以下の記載がなされている(平成 19 年度研究報告書から関連部分抜粋)。

C 型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1b、高ウイルス量症例への Peg-IFN + Ribavirin 併用療法 投与期間延長(72 週間投与)の基準:
投与開始 12 週後に HCV-RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが、

HCV-RNA が陽性 (Real time PCR) で、36 週までに陰性化した例では、プラス 24 週 (トータル 72 週間) の投与期間延長が望ましい。

2. 有効性について

- (1) 本邦で実施された C 型慢性肝炎難治症例 (ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量症例) に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長の試行結果 (有効性)

施設 1 京都府立医科大学付属病院関連病院の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：京都府立医科大学付属病院、岡上ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：300、57 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：49. 3% (148/300 症例)、52. 6% (30/57 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：26. 7%、42. 9%。

施設 2 虎の門病院の投与実態 (単施設臨床研究、虎の門病院、熊田ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法開始後 13 週以降に HCV-RNA が陰性化した症例について、72 週投与 65 症例と条件を一致させた 48 週投与 130 症例を比較。
- iii 治療開始後 13-36 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：28. 1% (18/64 症例)、63. 0% (29/46 症例)。

施設 3 OLF (大阪肝臓フォーラム) の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：大阪大学付属病院、林紀夫ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：769、129 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：40. 7% (313/769 症例)、45. 0% (58/129 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：33. 7% (29/86 症例)、62. 8% (49/78 症例)。(p<0. 001)

施設 4 武蔵野赤十字病院の投与実態 (単施設臨床研究、武蔵野赤十字病院、泉ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：225、36 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：48% (108/225 症例)、41% (14/36 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：31. 8% (14/44 症例)、47. 6% (10/21 症例)。

施設 5 九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：九州大学付属病院、林純ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 39-52 週、72-79 週投与症例：705、31 症例。
- ii 全症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：48. 9%、54. 8% (17/31 症例)。
- iii 治療開始後 13 週以降で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：12. 5% (35/279 症例)、54. 5% (12/22 症例)。

施設 6 国立病院機構全国医療センターにおける投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：長崎医療センター、八橋ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 46-52 週、70-84 週投与症例：377、38 症例。
- ii 全症例における 46-52 週、70-84 週投与の根治率：50. 6% (191/377 症例)、57. 9% (22/38 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：24% (18/76 症例)、68% (17/25 症例)。

各施設における全症例における延長投与と標準投与の根治率に有意差を認めなかったが、LVR 症例では、延長投与の方が、標準投与と比較しすべての施設で根治率が上昇 (15. 8~44%) していた。

(2) 海外における報告

ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法を本邦より早く承認認可してきたヨーロッパにおける延長投与に関する臨床結果を示した報告として、T. Berg らの報告 (Gastroenterology 2006;130:1086-1097) がある。

ジェノタイプ 1 型 (1a 型及び 1b 型を含む) かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎 455 症例について、ペグインターフェロン α 2a (180 μ g/週) とリバビリン (800mg/日) を 48 週投与する群 (230 症例) と 72 週投与する群 (225 症例) に無作為に群別し、

治療結果について検討した。

全症例において、治療終了時の HCV-RNA 陰性化率は、48 週投与群 71%、72 週投与群 63%、また C 型慢性肝炎の根治率（治療終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率）は、48 週投与群 53%、72 週投与群 54%と両群間で差を認めなかったが、治療開始後 12 週時に HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下したものの HCV-RNA が陰性化しなかった症例において、48 週投与群の根治率が、17%（17/100 症例）であるのに対し、72 週投与群では、29%（31/106 症例）と、根治率が有意に高く（ $p=0.040$ ）、ウイルス陰性化時期の遅い症例における延長投与の有効性を示した。

以上（1）、（2）から、C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法として、投与開始後 12 週までに陰性化はしないもののその後 24 週ないし 36 週までに陰性化した症例に対して 72 週延長投与を行うことは、有効性の面から妥当であろうと考えられた。

なお、治療開始 12 週時までに HCV-RNA がどの程度下がることが望ましいか検討したところ、従来法であるアンプリコア法などの HCV-RNA 定量法で治療開始後 12 週時の HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下した症例であれば根治率が高いが、HCV-RNA 量が 2log 未満の低下にとどまる症例では根治率が低くなることから、治療開始後 12 週時までに HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下する症例であることが望ましいとの結論に至った。

また、いつまでに陰性化すべきか検討した結果、従来法であるアンプリコア法などの HCV-RNA 定性法で治療開始後 24 週時の HCV-RNA 陰性とした症例の中に、最新の Real-time PCR 法（TaqMan-PCR 法など）では陽性となる症例があるという議論から、陰性化時期は 36 週とすることが適当であるとの結論に至った。

3. 安全性について

- （1） 本邦で実施された C 型慢性肝炎難治症例（ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量症例）に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長の試行結果（安全性）

施設 1 京都府立医科大学付属病院関連病院の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：京都府立医科大学付属病院、岡上ら）

投与期間延長（49 週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0 症例

施設 2 虎の門病院の投与実態（単施設臨床研究、虎の門病院、熊田ら）

投与期間延長（49 週以上投与）症例のうち副作用による中止例：3 症例

症例 1	54 週：61 歳女性	顔面神経麻痺	／回復	／IFN との因果関係不明
症例 2	55 週：59 歳女性	心不全	／回復	／IFN との因果関係不明
症例 3	63 週：58 歳女性	左眼中心静脈血栓症	／未回復	／IFN との因果関係不明

施設3 OLF（大阪肝臓フォーラム）の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：大阪大学付属病院、林紀夫ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

施設4 武蔵野赤十字病院の投与実態（単施設臨床研究、武蔵野赤十字病院、泉ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

施設5 九州大学関連肝疾患研究会（KULDS）の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：九州大学付属病院、林純ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：1症例

症例 64週：注射部位潰瘍 /回復 /IFNとの因果関係あり

なお、本症例については、インターフェロン治療の専門ではない「非専門医」において通院中同部位への複数回注射の結果生じたものであり、投与期間の延長により生じた副作用中止症例とはいえない。

施設6 国立病院機構全国医療センターの投与実態（多施設臨床研究、中心施設：長崎医療センター、八橋ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

投与期間延長（49週以上投与）が行われた6施設のうち、4施設では副作用により中止した症例が認められず、2施設では副作用により中止した症例が計4症例認められたものの、いずれもこれまでのところ投与期間延長との因果関係を有するとは認められていない。

（2）海外における報告

前述の文献（Gastroenterology 2006;130:1086-1097）において、C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の48週投与群と72週投与群における副作用による中止およびその発現の程度は変わらない、と報告されている。

以上（1）、（2）から、C型慢性肝炎難治症例におけるペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法において投与期間を延長し48週を超えて投与することにより、標準的な48週投与の場合と比較して、重篤な副作用が発生するリスクが高まることはないと推測される。

（3）本邦における長期投与の参考事項

国内臨床試験において、ペグインターフェロン α 2b およびリバビリン併用療法 48 週投与を実施し、投与中に発現した副作用を器官別大分類し、発現件数・発現率を投与期間前半の 1-24 週、後半の 25-48 週に分け、対比した（表 1）（ペグインターフェロン α 2b 承認時第Ⅲ相国内臨床試験副作用発現件数から熊田ら改変）。

表 1 において、投与期間の前半よりも後半に副作用の発現件数・発現率が増加した「内分泌障害」には、十分留意する必要があると考えられた。なお、「内分泌障害」の内訳として、投与期間前半の 1-24 週までは甲状腺機能亢進症 2 症例および自己免疫性甲状腺炎 1 症例の計 3 症例であったのに対し、後半の 25-48 週では甲状腺機能亢進症 2 症例および甲状腺機能低下症 4 症例の計 6 症例であった。

これ以外の副作用については、投与期間が長くなることによる明らかな副作用発現件数・発現率の上昇傾向はみられなかった。

（表 1 ペグインターフェロン α 2b およびリバビリン併用治療に伴う副作用を器官別大分類した発現件数・発現率の対比表）

	1 - 2 4 W	2 5 - 4 8 W
血液およびリンパ系障害	6. 7% (17/254)	4. 0% (9/223)
心臓障害	16. 5% (42/254)	5. 4% (12/223)
耳および迷路障害	9. 4% (24/254)	3. 1% (7/223)
内分泌障害	1. 2% (3/254)	2. 7% (6/223)
眼障害	35. 4% (90/254)	17. 9% (40/223)
胃腸障害	85. 0% (216/254)	41. 3% (92/223)
全身障害および投与局所様態	99. 2% (252/254)	16. 1% (36/223)
免疫系障害・季節性アレルギー	11. 0% (28/254)	4. 4% (10/223)
感染症および寄生虫症	32. 3% (82/254)	24. 2% (54/223)
傷害、中毒および処置合併症	5. 5% (14/254)	4. 9% (11/223)
代謝および栄養障害	81. 9% (208/254)	3. 1% (7/223)
筋骨格系および結合組織障害	89. 8% (228/254)	13. 0% (29/223)
神経系障害	94. 1% (239/254)	21. 1% (47/223)
精神障害	68. 9% (175/254)	10. 8% (24/223)
腎および尿路障害	8. 7% (22/254)	1. 8% (4/223)
生殖系および乳房障害	3. 9% (10/254)	2. 2% (5/223)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59. 1% (150/254)	15. 2% (34/223)
皮膚および皮下組織障害	89. 0% (226/254)	32. 3% (72/223)
血管障害	13. 8% (35/254)	3. 6% (8/223)
臨床検査異常	99. 6% (253/254)	59. 2% (132/223)

なお、医薬品医療機器総合機構の報告副作用一覧のうち、ペグインターフェロン製剤において、2007 年度の報告では、49 週以上投与した患者において、49 週以降に副作用が発現した件数をまとめると、下表（表 2）のようになっている（2007 年度ペグ

インターフェロン製剤を対象とする報告副作用一覧（器官別大分類）については別紙参照）。

（表2 ペグインターフェロン製剤の副作用報告件数より集計）

	ペグインターフェロン α 2a	ペグインターフェロン α 2b
49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数	34件	15件

4. とりまとめ

以上より、「C型慢性肝炎ジェノタイプ1b型、高ウイルス量症例へのペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長（72週間投与）の基準として、投与開始後12週後にHCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性（Real time PCR）で、36週までに陰性化した症例において、プラス24週（トータル72週間）の投与期間延長が望ましい。」とする見解は、有効性、安全性の両面から否定されるものではないと考える。

なお、今回各施設から収集したデータは、症例数も必ずしも十分とは言えず、症例背景の相違などから、その評価には限界があるのも事実である。このため、今後も引き続きデータ収集を行い、必要に応じて見直しを行う必要があると考える。また、治療においては、個人差もあり、投与期間を通じて起こり得る副作用など安全性には十分配慮しながら、慎重に行っていく必要があると考える。

【2007年度】

ペガシス ペグインターフェロン アルファ-2a		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
血液およびリンパ系障害	赤芽球癆	
	再生不良性貧血	
	播種性血管内凝固	
	顆粒球減少症	
	溶血性貧血	
	特発性血小板減少性紫斑病	
	好中球減少症	
	汎血球減少症	
	血小板減少症	
出血性素因		
心臓障害	心室性期外収縮	
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	1
	甲状腺機能低下症	1
	慢性甲状腺炎	
眼障害	網膜滲出物	
	網膜出血	1
	網膜裂孔	
	網膜静脈血栓症	1
網膜症		
胃腸障害	虚血性大腸炎	1
	下痢	
	痔核	
	口腔扁平苔癬	
	口内炎	
嘔吐		
全身障害および投与局所様態	死亡	
	顔面浮腫	
	倦怠感	
	多臓器不全	
	発熱	
肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	1
	肝機能異常	
	脂肪肝	
	劇症肝炎	
	過形成性胆嚢症	
	黄疸	
免疫系障害	アナフィラキシー反応	
感染症および寄生虫症	丹毒	1
	大葉性肺炎	
	肺炎	
	肺結核	
	敗血症	
	レンサ球菌性敗血症	1
細菌性肺炎		
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	
	血圧上昇	
	顆粒球数減少	
	ヘモグロビン減少	
	好中球数減少	1
	血小板数減少	
白血球数減少		

【2007年度】

ペガシス ペグインターフェロン アルファ-2a		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
代謝および栄養障害	食欲不振	
	糖尿病	
	1型糖尿病	1
	2型糖尿病	
筋骨格系および結合組織障害	関節リウマチ	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	肝の悪性新生物	1
	直腸癌	1
神経系障害	脳幹出血	1
	小脳出血	
	脳出血	3
	脳梗塞	2
	顔面神経麻痺	1
	多発性硬化症	1
	パーキンソニズム	1
	くも膜下出血	1
	視床出血	
	被殻出血	
精神障害	うつ病	2
	自殺念慮	2
	自殺企図	
	精神障害	
腎および尿路障害	急性腎不全	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	7
	呼吸不全	
皮膚および皮下組織障害	皮膚筋炎	
	多形紅斑	
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
血液およびリンパ系障害	貧血	
	播種性血管内凝固	
	特発性血小板減少性紫斑病	
	汎血球減少症	
	血小板減少症	
	血栓性血小板減少性紫斑病	
	自己免疫性血小板減少症	
	出血性素因	
心臓障害	骨髄機能不全	
	狭心症	
	不安定狭心症	
	心房細動	
	完全房室ブロック	
	第一度房室ブロック	
	第二度房室ブロック	
	心停止	
耳および迷路障害	心不全	
	急性心不全	
	動悸	
	難聴	1
内分沁障害	聴覚障害	
	片耳難聴	
	突発難聴	
	副腎機能不全	
	バセドウ病	1
眼障害	甲状腺機能亢進症	
	甲状腺機能低下症	1
	原発性アルドステロン症	
	下垂体出血	
	一過性失明	
	片側失明	1
	虚血性視神経症	
	網膜滲出物	
	網膜出血	
	網膜静脈閉塞	
胃腸障害	網膜症	
	視覚障害	
	硝子体出血	
	フォークト・小柳・原田症候群	
	網膜血管血栓症	1
	潰瘍性角膜炎	
	腹水	
	虚血性大腸炎	
	出血性腸憩室	
	十二指腸潰瘍	
便失禁		
歯肉出血		
血便排泄		
イレウス		
腸管虚血		
口唇腫脹		
急性膵炎		

【2007 年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
	腹膜炎 直腸炎 上部消化管出血 心窩部不快感 腸間膜脂肪織炎	
全身障害および投与局所様態	胸痛 死亡 顔面浮腫 歩行障害 注射部位壊死 注射部位潰瘍 注射部位小水疱 倦怠感 末梢性浮腫 疼痛 発熱	1
肝胆道系障害	急性肝不全 胆汁うっ滞 肝機能異常 黄疸 胆汁うっ滞性黄疸 肝障害	
免疫系障害	肝移植拒絶反応 サルコイドーシス	1
感染症および寄生虫症	虫垂炎 蜂巣炎 心内膜炎 感染 髄膜炎 壊死性筋膜炎 肺炎 腎盂腎炎 子宮留膿症 卵管炎 敗血症 細菌性関節炎 腰筋膿瘍 腹部膿瘍 細菌性肺炎	
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫 挫傷 動静脈瘻部位合併症	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中クロール減少 血中コレステロール減少 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 血中ブドウ糖増加 血中ナトリウム減少 CD4リンパ球減少 脳波異常	

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
臨床検査	γ-グロブリン増加	
	リンパ球数減少	
	好中球数減少	
	好中球数増加	
	血小板数減少	2
	体重減少	
	白血球数減少	
	CD8リンパ球減少	
	尿量増加	
	抗甲状腺抗体陽性	
	細胞マーカー増加	
代謝および栄養障害	食欲不振	
	糖尿病	1
	糖尿病性ケトアシドーシス	
	高血糖	
	高カリウム血症	
	低アルブミン血症	
	低ナトリウム血症	
	1型糖尿病	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	
	多発性筋炎	
	横紋筋融解	
	シェーグレン症候群	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	胃癌	
神経系障害	意識変容状態	
	大脳萎縮	
	脳出血	
	脳梗塞	
	痙攣	
	多発性脳神経麻痺	1
	認知症	
	糖尿病性昏睡	
	両麻痺	
	浮動性めまい	
	脳症	
	顔面神経麻痺	
	ギラン・バレー症候群	
	出血性脳梗塞	
	肝性脳症	
	高血圧性脳症	
	意識消失	
	多発性単ニューロパチー	1
	重症筋無力症	1
	神経系障害	
	眼振	
精神運動亢進		
破裂性脳動脈瘤		
くも膜下出血		
失神		
血管迷走神経性失神		

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
	固有感覚の欠如 認知障害 視床出血 被殻出血	
精神障害	激越 不安 自殺既遂 錯乱状態 妄想 うつ病 幻覚 幻視 不眠症 気分変化 落ち着きのなさ 統合失調症様障害 自殺念慮 自殺企図 抑うつ症状 精神障害 異常行動	
腎および尿路障害	急性腎不全 尿失禁	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害 喀血 間質性肺疾患 胸水 肺胞出血 鼻腔腫瘍	1
皮膚および皮下組織障害	水疱 剥脱性皮膚炎 薬疹 多形紅斑 点状出血 発疹 紅斑性皮疹 全身性皮疹 丘疹 そう痒性皮疹 小水疱性皮疹 全身紅斑	
血管障害	起立性低血圧	