

## 72週投与の実態

(岡上、熊田、林紀夫委員、泉、林純、八橋参考人提出資料)

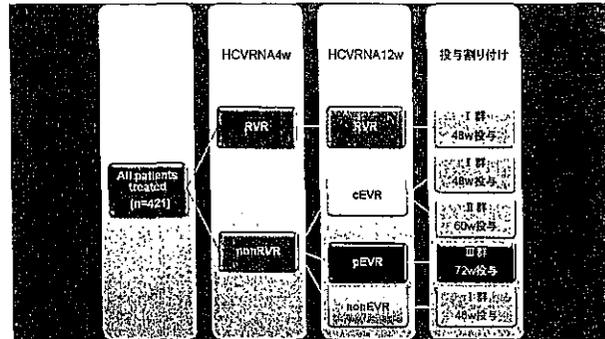
京都府立医大消化器内科における  
延長投与の成績  
(48w vs 60w vs 72w)

済生会吹田病院  
岡上 武

### 対象

京都府立医大消化器内科とその関連施設で  
PegIFN  $\alpha$  2b/Rib療法を開始された  
1b highC型慢性肝炎613例のうち、  
治療終了後24週以上経過し  
治療効果を判定した 416例 を対象。

## 当院におけるprotocol

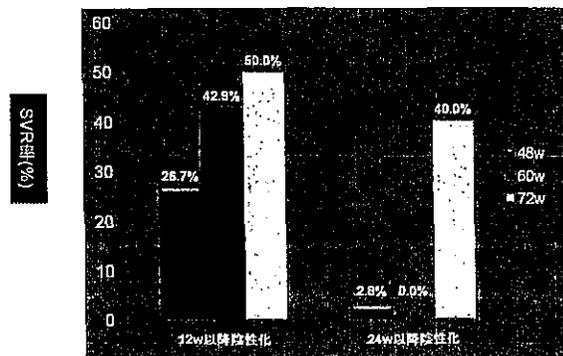


RVR: 治療開始後4週目でHCV-RNA陰性(50 IU/ml未満)  
 complete EVR: 4週目でHCV-RNA 50 IU/mL以上であるが12週目でHCV RNA陰性化(50IU/ml以下)  
 partial EVR: 12週目でもHCV RNA陽性(50IU/ml以上)であるが2Logのウイルス減少率を認める  
 no EVR >50 IU/mL, <2.0 log reduction at week 12

## 患者背景

	48w	60w	72w
総症例数 (416例)	300	59	57
年齢	55.0 [25-73]	56.0 [30-76]	57.0 [19-72]
M/F	166 / 134	36 / 23	24 / 33
Stage0-2 / 3-4 / ND	183 / 53 / 64	38 / 11 / 11	26 / 20 / 11
Grade0-1 / 2-3 / ND	82 / 147 / 71	15 / 31 / 13	15 / 26 / 11
Hb(g/dl)	14.3 [10.4-20.2]	14.4 [11.5-18.0]	14.1 [10.4-17.9]
Plt	16.8 [6-46]	16.4 [9-46]	15.1 [8-28]

## Late viral responder (12w以降陰性化症例) に対する延長投与



## 遺伝子型1b高ウイルス量例のPEG/Riba72週投与基準 (real time PCRでHCV RNA定量)

反応	定義	治療期間
RVR	投与開始8週時のHCV RNA陰性	LVL ( $\leq 5.0 \text{ Log IU/mL}$ ): 24週 HVL ( $> 5.0 \text{ Log IU/mL}$ ): 48週
EVR	cEVR	投与開始8週時のHCV RNA陽性かつ12週時のHCV RNA陰性化 48週
	pEVR	投与開始8週時のHCV RNA陽性かつ12週時のHCV RNA陽性で2log以上の減少 72週
Non EVR	12週時のHCV RNA陽性で2log未満の減少	12週で中止

## 72週投与に際しての副作用 の実際と注意点

- 投与48週後に精神神経系の異常、空咳の有無、視力障害の有無、皮膚症状の有無、CBC、血糖、甲状腺機能などをチェックし、延長投与の可否を決定した。
- 今回延長投与(72週投与例)の57例では、副作用による中止はなかった。

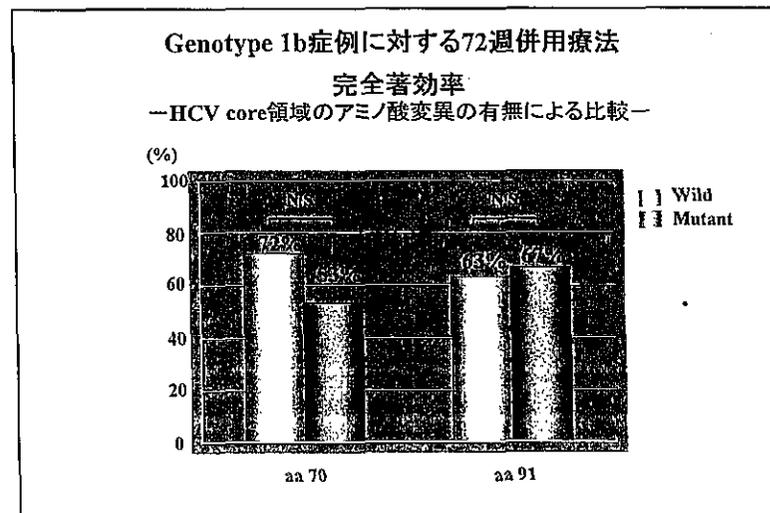
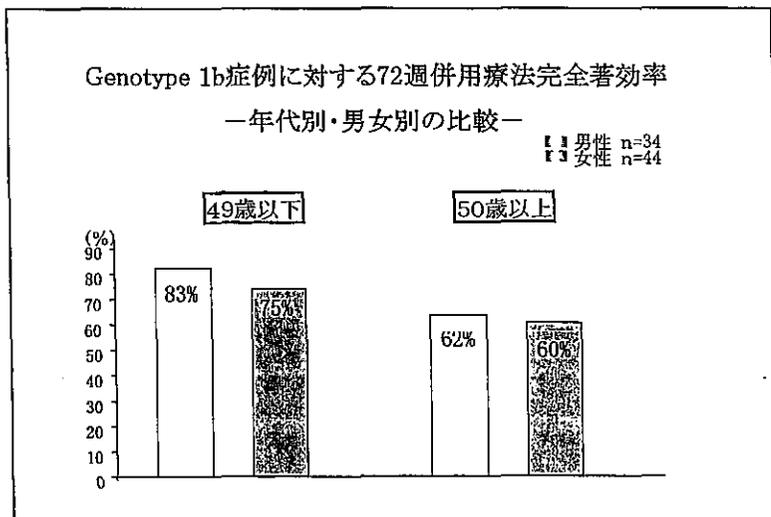
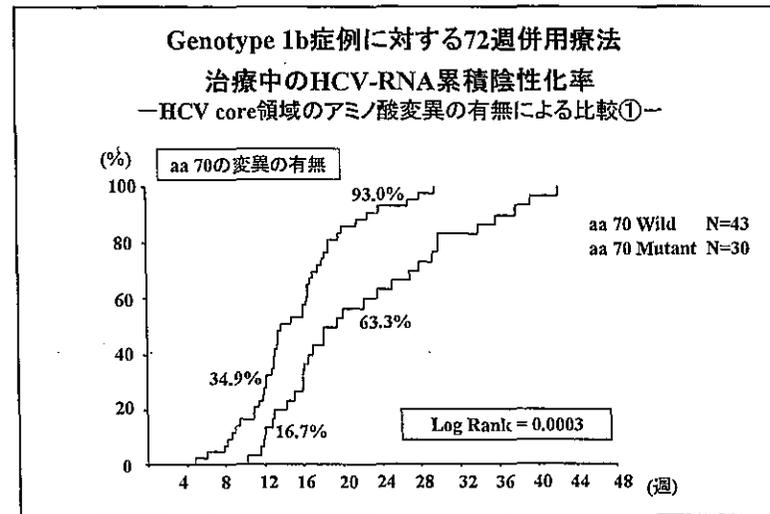
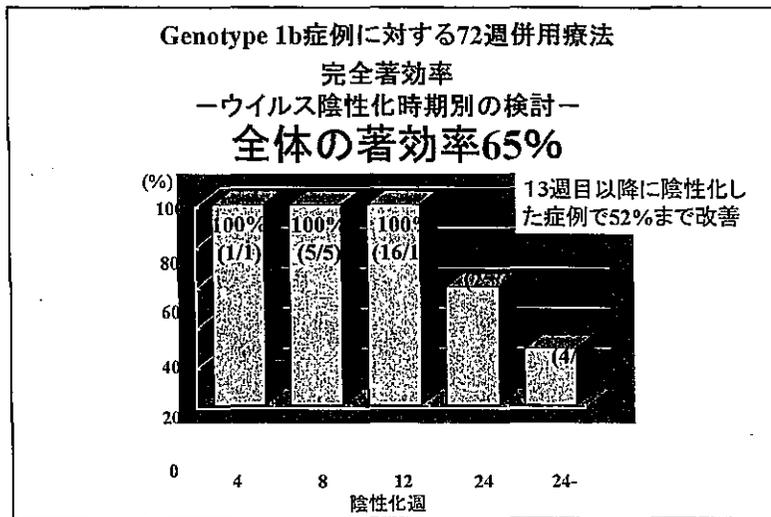
2008年10月20日

## C型慢性肝炎に対する ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の 治療期間延長(72週投与)の実態

虎の門病院 肝臓センター  
熊田博光

## Genotype 1b症例に対する72週併用療法

背景	N=78
年齢 (y)	22-70 (56)
性別 (M/F)	34/44
ALT (IU/L)	17-430 (61)
Hb (g/dL)	12.2-17.8 (13.9)
血小板 ( $\times 10^3$ 個/ $\mu$ L)	80-402 (167)
HCV-RNA logIU/ml)	4.7-6.7< (6.3)
ウイルス変異	
Core aa70/91 WW	32 (43.2%)
WM	11 (14.9%)
MW	15 (20.3%)
MM	16 (21.6%)
ISDR変異数 W/M	62/7



### Genotype 1b症例に対する72週併用療法

—Core領域およびISDRのアミノ酸変異と完全著効率—

Core領域とISDRのアミノ酸変異を評価可能な69例

Core領域	All N=69		50歳≤女性 N=32	
	ISDR		ISDR	
	Wild	Mutant	Wild	Mutant
Wild/Wild	64% (16/24)	75% (3/4)	57% (8/14)	100% (1/1)
Wild/Mutant	91% (10/11)	—	100% (2/2)	—
Mutant/Wild	62% (8/13)	0% (0/1)	80% (4/5)	0% (0/1)
Mutant/Mutant	54% (7/13)	50% (1/2)	50% (4/8)	100% (1/1)

### ペグイントロンとレボテール併用48週・72週投与の背景

	72週投与 n=65	48週投与 n=130	
Matching data			
性別 (M/F)	28 / 37	57 / 73	Matching
年齢 (years)*	57 (22-70)	56 (25-68)	Matching
HCV RNA陰性化時期 (weeks)*	17.4 (5.9-75.9)	19.7 (6.0-51.9)	Matching
Demographic data			
検出感	18 (27.7%)	42 (32.3%)	NS
肝硬変家族歴	21 (32.3%)	31 (23.8%)	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23.6 (16.6-38.0)	22.2 (17.0-32.4)	NS
Laboratory data*			
AST (IU/l)	49 (23-213)	51 (21-217)	NS
ALT (IU/l)	64 (25-430)	68 (20-391)	NS
アルブミン (g/dl)	3.9 (3.2-4.5)	3.8 (3.2-4.5)	NS
γ-GTP (IU/l)	40 (14-171)	38 (15-93)	NS
WBC (mm <sup>3</sup> )	4,400 (2,100-8,800)	4,600 (1,200-9,400)	NS
Hb (g/dl)	14.0 (11.3-17.8)	13.9 (10.6-18.1)	NS
血小板 (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.2 (8.2-30.7)	15.8 (6.4-31.6)	NS
ICG R15 (%)	13 (2-7)	15 (2-45)	NS
γ-グルタミド (KIU/ml)	2,650 (52->5,000)	1,850 (49->5,000)	0.012
AFP (μg)	6 (2-47)	6 (2-110)	NS
総コレステロール (mg/dl)	174 (111-276)	175 (104-274)	NS
HDL (mg/dl)	45 (27-86)	51 (24-78)	NS
LDL (mg/dl)	104 (49-204)	107 (50-182)	NS
中性脂肪 (mg/dl)	91 (35-259)	94 (25-345)	NS
尿酸 (mg/dl)	5.3 (2.6-7.7)	5.0 (2.3-8.7)	NS
空腹血糖 (mg/dl)	95 (79-210)	98 (76-157)	NS
Histological findings			
組織化 stage (F1 / F2 / F3/ND)	20 / 12 / 11 / 1 / 21	44 / 27 / 22 / 0 / 37	NS
肝細胞脂肪変性 (none to mild / moderate to severe / ND)	40 / 2 / 23	78 / 0 / 44	NS
Treatment			
PEG-IFN α-2b dose (μg/kg)*	1.4 (0.8-2.1)	1.4 (0.7-1.9)	NS
Ilavirin dose (mg/kg)*	10.9 (6.6-16.0)	10.8 (3.7-14.2)	NS
Ilavastatin併用	3 (4.6%)	4 (3.1%)	NS
Amino acid substitutions in the HCV			
Core aa 78 (wild / mutant / ND)	37 / 23 / 5	77 / 47 / 6	NS
Core aa 91 (wild / mutant / ND)	42 / 18 / 5	66 / 57 / 7	0.038
ISDR of NSSA (wild / mutant / ND)	49 / 5 / 11	99 / 17 / 14	NS

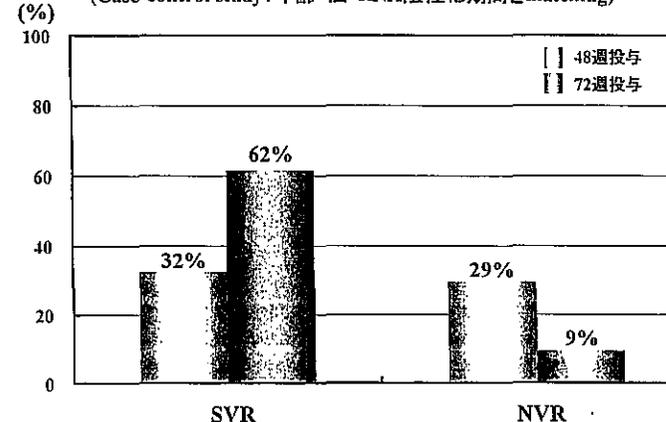
### HCV-RNAの陰性化時期が12週以降の症例に対する ペグイントロンとレボテール療法 72週間投与例と48週間投与例のSVR率の比較

(match control study)

72週投与群; Genotype 1b、高ウイルス量症例でペグイントロン  
とレボテール併用療法を72週投与した65例

48週投与群; 年齢、性別、HCV-RNAの陰性化時期をmatchingし  
て抽出した130例

### ペグイントロンとレボテール併用療法48週・72週投与の治療成績の比較(PP解析) (Case-control study: 年齢・性別・RNA陰性化期間をmatching)



ペグインターフェロンとレボテール併用療法のSVRに寄与する要因  
(多変量解析)

Factor	Category	Odds ratio (95% CI)	P
Substitution of aa 70 and aa 91	1: double mutant	1	0.015
	2: non-double mutant	5.46 (1.39-21.3)	
Duration of treatment (weeks)	1: 48	1	0.014
	2: 72	3.51 (1.28-9.62)	
HDL-cholesterol (mg/dl)	1: <50	1	0.084
	2: ≥50	2.42 (0.89-6.58)	

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+Ribavirin併用療法72週投与で  
中止となった症例

性別	年齢	投与開始時 HCV-RNA量 (KU/ml)	HCV-RNA 陰性化時期	IFN+Ribavirin 中止時期	症状	因果関係	転帰	肝炎治療後 の予後
1. 女	61	1100	34W	54W	顔面 神経麻痺	無	回復	肝機能正常 HCV-RNA(+)
2. 女	59	750	無	55W	心不全	無	回復	肝機能正常 HCV-RNA(+)
3. 女	58	4200	10W	63W	左眼中心静脈 血栓症	無	未回復	治癒

まとめ

当院においてペグインターフェロンとリバビリン併用療法を施行した症例における72週投与の有用性を検討した。

- 72週投与は、全体の著効率を65%に改善し、特に13週以降にウイルスが陰性化した症例でも52%の著効を得た。
- 50歳以上の女性でも約60%が完全著効となった。
- Core領域のaa70がmutantの症例は、wildの症例に比しウイルス陰性化時期が有意に遅延していたが、72週の完全著効率に差は認めず、高率であった。
- 72週投与により、ISDRがwildかつCore領域がdouble mutantの症例でも著効率が改善し、特に50歳以上の女性でも50%に著効を得られた。
- 48週とのmatch control studyにおいても、72週投与群の完全著効率は明らかに高率であり、SVRに寄与する独立因子としても72週投与、Core領域がdouble mutantでないこと、HDL>50 mg/dlが抽出された。



C型慢性肝炎に対する72週投与  
—OLFにおける検討—

患者背景 —High, PPS解析、48週 v.s 72週投与—

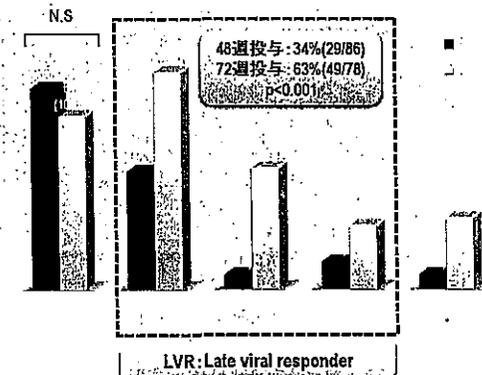
Factor	48w group n = 769	72w group n = 429	p value
Age (y.o.)	55.4 ± 10.3	58.2 ± 8.9	< 0.01
Sex: male/female	450 / 319	56 / 73	< 0.01
History of IFN treatment * Never/Experienced (TR/R)	433 / 335 (139/146)	71 / 58 (28/22)	< 0.01
HCV-RNA (median, IU/ml)	1600	1800	0.07
Liver histology (AD-12-3)	274 / 255	46 / 43	1.00
Fo-2/3-4 (%)	443 / 68 (17%)	71 / 18 (20%)	0.45
WBC (μl)	5131 ± 1517	4945 ± 1376	0.29
Neutrophils (μl)	2618 ± 1054	2542 ± 1040	0.69
RBC (10 <sup>4</sup> μl)	446 ± 48	441 ± 42	0.13
Hemoglobin (g/dl)	14.2 ± 1.4	14.0 ± 1.4	< 0.05
Platelets (10 <sup>4</sup> μl)	16.3 ± 5.4	15.5 ± 5.5	0.09
AST (IU/l)	66 ± 46	57 ± 36	0.14
ALT (IU/l)	80 ± 63	70 ± 50	0.06
γ-GTP (IU/l)	69 ± 72	56 ± 75	< 0.01
Scr (mg/dl)	0.72 ± 0.16	0.70 ± 0.16	0.16

(\*, p = 0.05; ANOVA or Chi-square test)

対象・検討項目

- 対象:
  - OLF関連施設において、Peg-IFN/Ribavirin併用療法を開始後72週以上経過したgenotype1型高ウイルス量C型肝炎1173例
  - このうち、48週あるいは72週治療を完遂した 898例
    - 48週投与群 769例
    - 72週投与群 129例
- 検討項目:
  - LVR症例に対する72週投与の治療効果
  - 治療効果に寄与する因子(背景因子別、陰性化時期別)
  - 薬剤投与量と治療効果

HCV-RNA陰性化時期別の著効率(48週 vs. 72週)

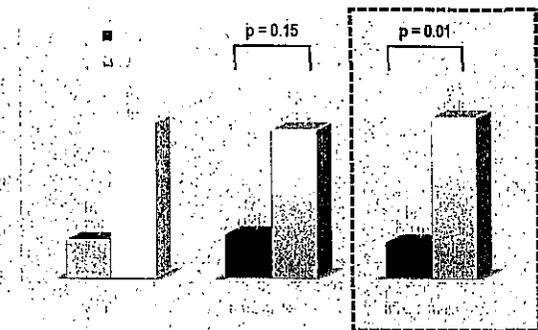


72週投与、LVR例における著効に寄与する因子  
(単変量解析)

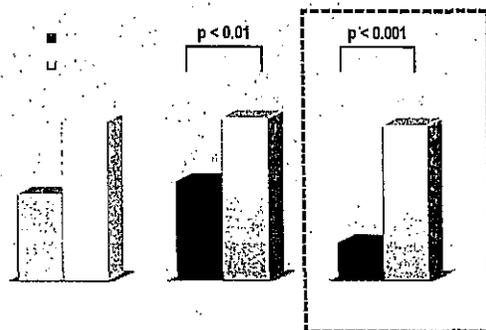
	SVR n=49	non-SVR n=29	P value
Age (y.o)	58.5 ± 8.4	61.1 ± 8.2	0.16
Sex: male/female	24 / 25	9 / 20	0.16
HCV-RNA (median, KU/ml)	2400	1600	0.28
Activity-A0/1/2/3	0/20/13/2	1/10/8/2	0.81
Fibrosis-F0/1/2/3/4	1/19/9/4/2	1/7/9/3/1	0.33
WBC ( $\mu$ l)	5224 ± 1543	4881 ± 1357	0.28
Neutrophils ( $\mu$ l)	2749 ± 1133	2587 ± 1128	0.54
RBC ( $10^4/\mu$ l)	452 ± 43	434 ± 35	0.05
Hemoglobin (g/dl)	14.4 ± 1.3	13.6 ± 1.4	0.02
Platelets ( $10^4/\mu$ l)	16.3 ± 5.3	16.0 ± 6.4	0.65
AST (IU/l)	51 ± 24	60 ± 45	0.93
ALT (IU/l)	63 ± 38	74 ± 60	0.91
HCV-RNA negation: 16/20/24w	32/8/3	6/10/9	<0.001

(Mann-Whitney U test, Chi-square method)

LVR例における著効率(65歳以上、性別)



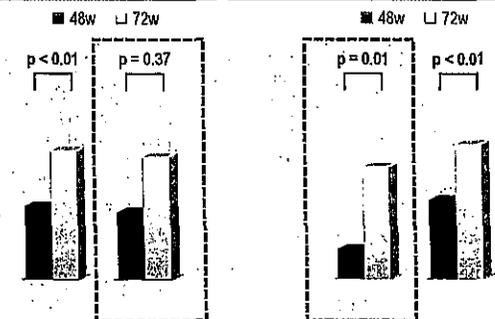
LVR例における著効率(年齢65歳区分)



LVR例における著効率(肝線維化、血小板)

肝線維化: F0-2 vs. F3-4

血小板: <12万 vs. 12万≤

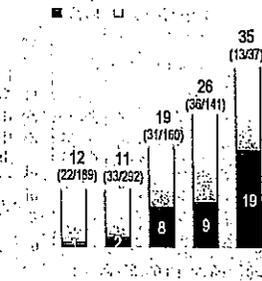


副作用中止率 (48週まで、Ribavirin単独中止を含む)  
—1High、標準投与量開始例—

副作用中止率 17% (135/819)

年齢別の副作用中止率

中止理由	<65y.o. 13%	65y.o.≤ 28%
貧血・ヘモグロビン減少	19 (22%)	19 (30%)
発疹・掻痒症	13 (15%)	8 (16%)
蓄症状	8 (9%)	4 (8%)
肝発癌	2 (2%)	6 (12%)
白血球減少 好中球減少	5 (6%)	2 (4%)
精神症状(鬱以外)	7 (8%)	
甲状腺機能異常	4 (5%)	1 (2%)
倦怠感	4 (5%)	
脳出血・脳梗塞	1 (1%)	1 (2%)



第3回肝炎治療戦略会議

2008年10月20日

厚生労働省健康局

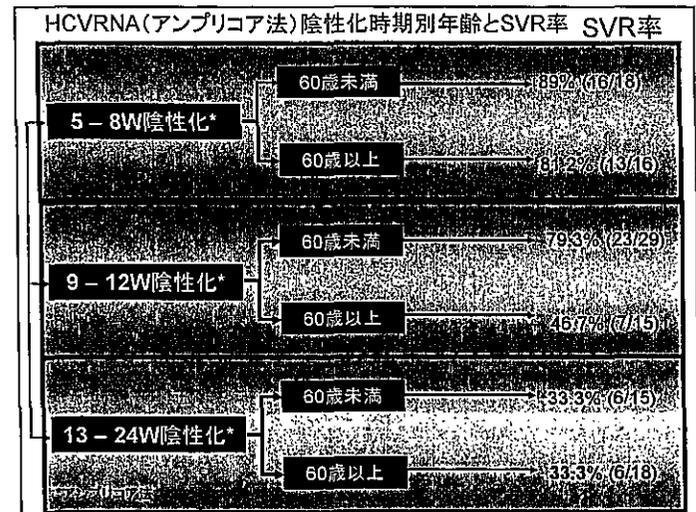
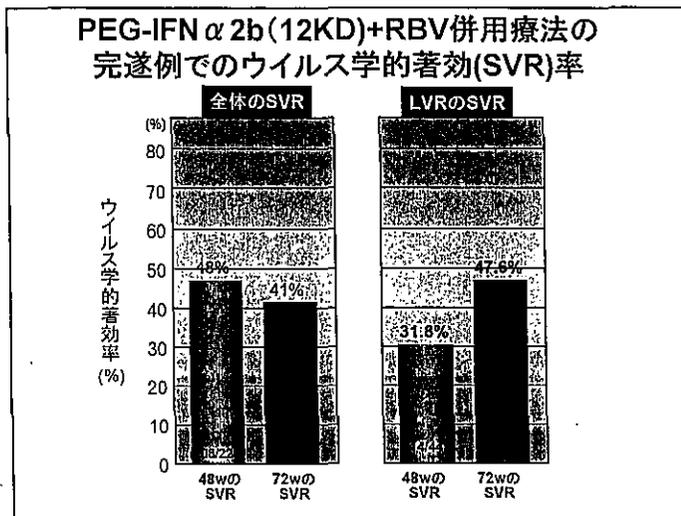
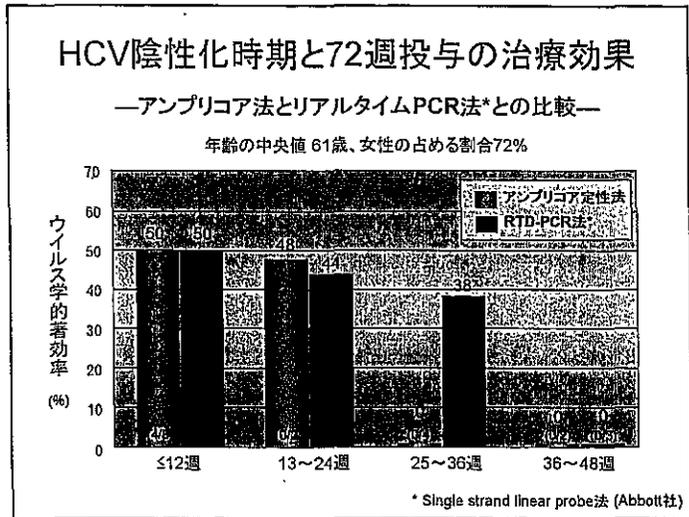
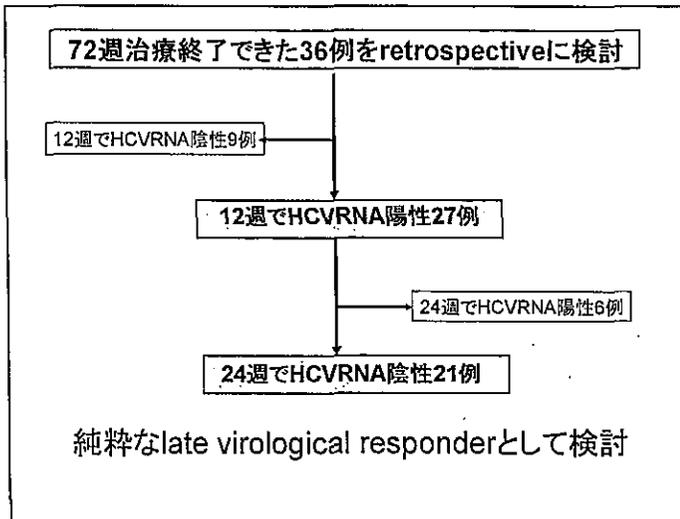
疾病対策課 肝炎対策推進室

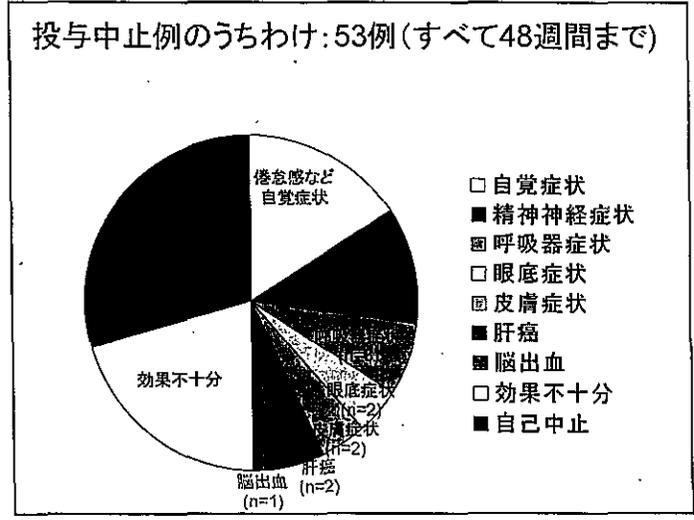
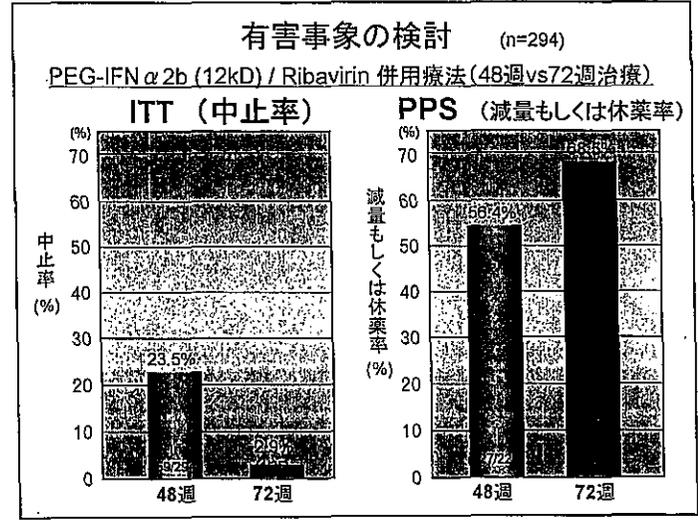
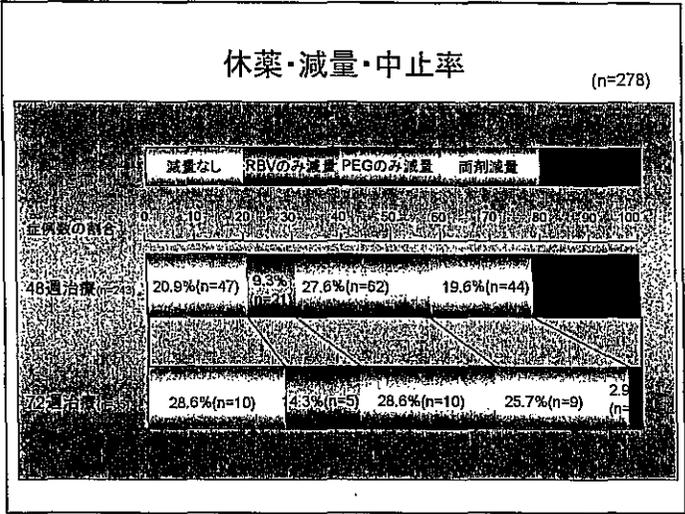
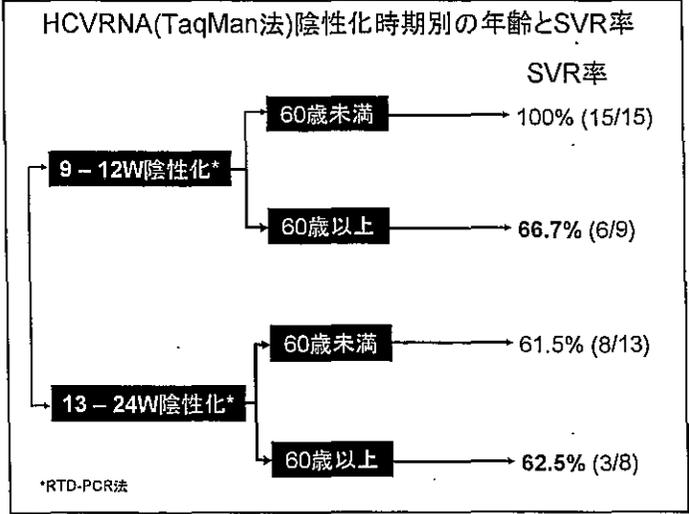
C型慢性肝炎に対するPEG-  
IFN/Ribavirin併用療法の投与期間延  
長(72週間)の是非について

武蔵野赤十字病院 消化器科  
泉 並木

PEG-IFN  $\alpha$  2b (12kD) / Ribavirin併用療法施行例

	Total n=561	Genotype 1, High n=473	Others n=88
Age (y. o.)	60 (21 - 77)	60 (21 - 77)	54 (22 - 76)
% Female	51%	50%	55%
% Non-responder	14%	16%	3%
BMI	23.0	23.0	23.2
Albumin (g/dL)	4.0	4.0	4.0
ALT (IU/L)	69	67	78
$\gamma$ -GTP (IU/L)	49	47	55
LDL-Chol (mg/dL)	101	99	109
Hemoglobin (g/dL)	14.2	14.1	14.7
Platelet count ( $\times 10^4/\mu$ L)	16.3	16.0	17.9
Liver histology			
% A3	7%	5%	8%
% F3	23%	23%	19%
% Steatosis (>10%)	28%	28%	29%
Viral load (KIU/mL)	1,918	1,902	2,004
ISDR %0, 1	75%	75%	NA
Core 70 %mutant	25%	25%	NA
Core 91 %mutant	34%	34%	NA
Core double mut.	12%	12%	NA





## 結論1

- PEG-IFN  $\alpha$  2b (12kD)+RBV併用療法のアンプリコア法によるHCVRNA測定によるlate virological responder (13~24週陰性化)症例の48週治療でのSVR率は31.8% (14/44)で、72週間治療では47.6% (10/21)に向上した。
- リアルタイムPCR法を用いた場合、25~36週にHCVRNA陰性化した症例でも3/8 (38%)が72週間治療によってSVRを達成した。

## 結論2

PEG-IFN/リバビリン併用延長療法の有害事象による中止は0例

72週間に延長することによる副作用による中止例はなかった。

なお、72週間治療例ではリバビリンあるいは両剤減量・休薬例が多いが、48週の治療を行えた場合には72週間での治療中止例は自己中止の1例のみであった。



C型慢性肝炎に対するPEG-IFN+Ribavirin  
併用療法のウイルス学的効果の検討  
—KULDS 2270例の検討より—

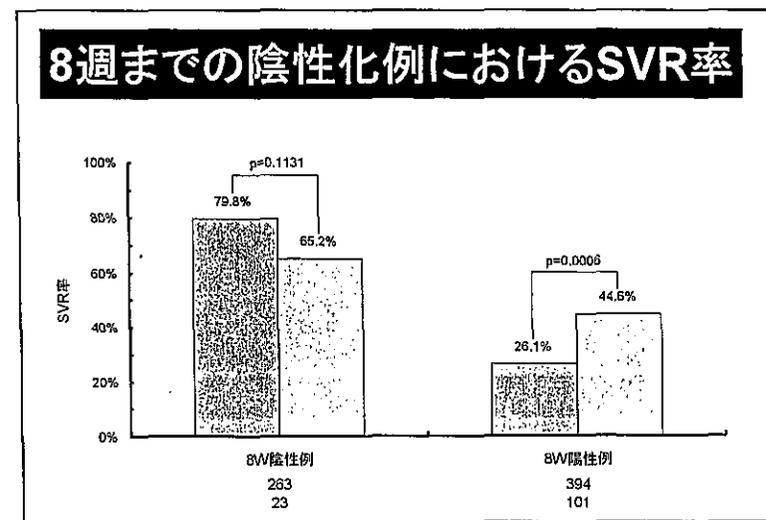
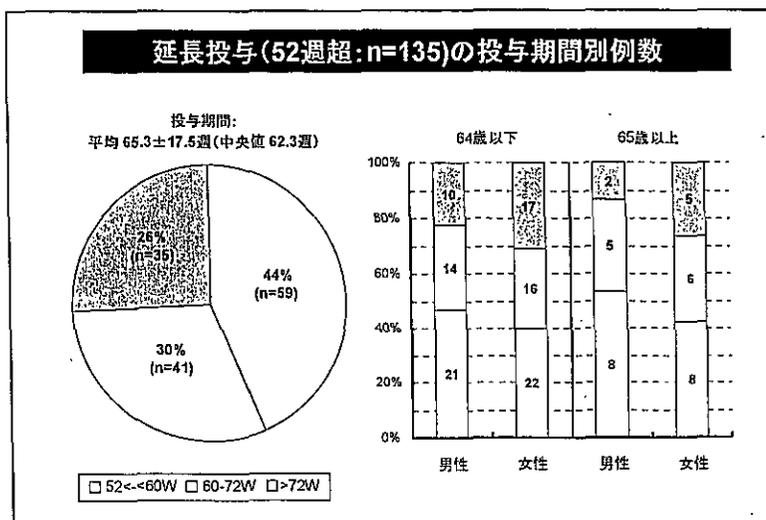
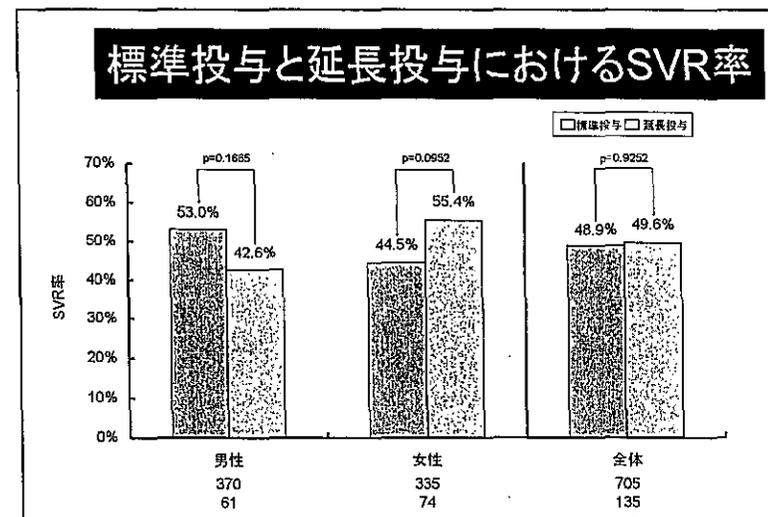
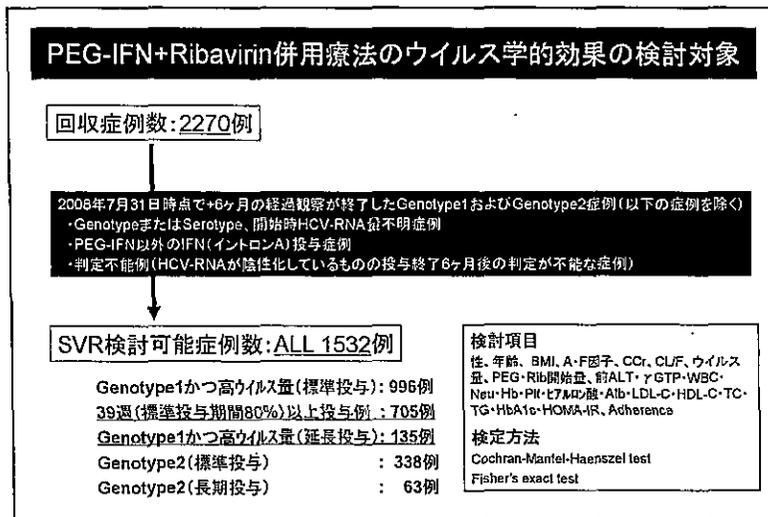
九州大学関連肝疾患研究会

林 純

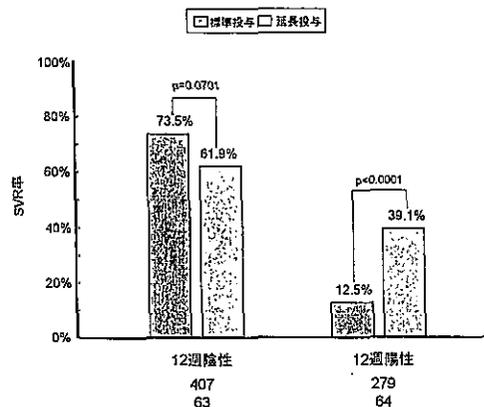


KULDS (九州大学関連肝疾患研究会)

九州大学病院 総合診療部	国家公務員共済連合会 千早病院
第一内科	門司労災病院
第二内科	新栄会病院
第三内科	九州中央病院
新日鐵八幡記念病院	新中間病院
国立病院機構 九州医療センター	筑豊労災病院
国家公務員共済連合会 浜の町病院	早良病院
北九州市立医療センター	東和病院
国家公務員共済連合会 新小倉病院	国立病院機構 九州がんセンター
国立病院機構 小倉病院	牟田病院
福岡市民病院	西日本内科クリニック
済生会福岡総合病院	国立病院機構 別府医療センター
済生会八幡総合病院	九州労災病院
国立病院機構 福岡東医療センター	八木病院
天ヶ瀬クリニック	横田病院
社会保険 仲原病院	光武病院
原三信病院	岡部病院
宗像医師会病院	舞の里病院
九州厚生年金病院	山元記念病院



## 12週までの陰性化例におけるSVR率



## C型慢性肝炎に対するPEG-IFN+Ribavirin 併用療法のウイルス学的効果の検討 —KULDS 2270例の検討より—

Genotype1かつ高ウイルス量症例

標準投与(39-52週) 症例※ 705例

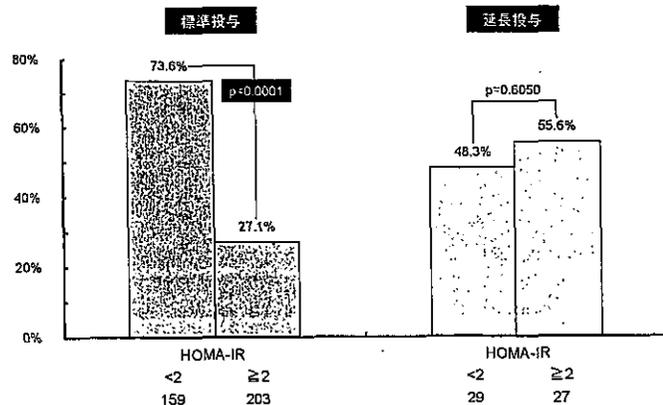
VS

延長投与(72-79週) 症例 31例

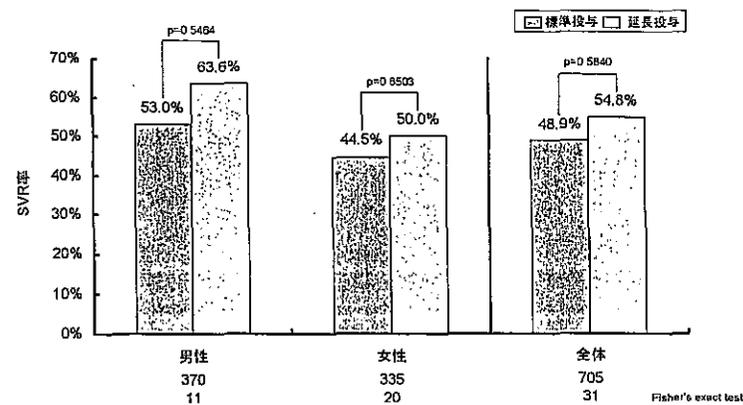
※標準治療期間48週に対し80%以上(39週)の投与期間が確保し得た症例



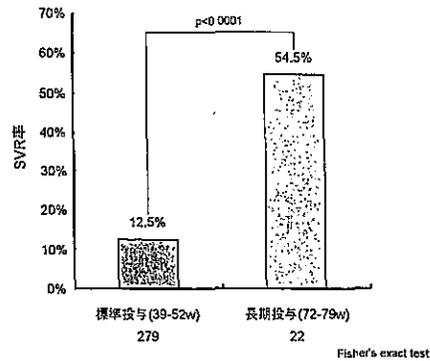
## HOMA-IRと投与期間別SVR率



## 48週投与と72週投与におけるSVR率



### 12週まで陰性化しなかった例におけるSVR率



### KULDS: PEG-IFN/Ribavirin併用延長投与での中止例

注射部位潰瘍 1例 64週

### KULDS: PEG-IFN/Ribavirin併用標準療法の有害事象

項目	例数		%		項目	例数		%			
	例数	%	例数	%		例数	%				
全身	全身倦怠感	52	18.5%	その他 の副作用	甲状腺機能亢進	5	1.6%	合計	315	-	
	うつ	23	7.3%		リウマチ	2	0.6%		副作用	173	54.9%
	精神障害	2	0.6%		糖尿病	1	0.3%		副作用以外	91	28.9%
	顔面神経痛	1	0.3%		糖尿病	1	0.3%		他	51	18.2%
精神神経	不穏状態	1	0.3%	中性脂肪上昇	1	0.3%	その他	30	9.5%		
	貧血	10	3.2%	蛋白質	1	0.3%		不明	21	6.7%	
	PLT減少	5	1.6%	甲状腺機能低下	1	0.3%		合計	173	54.9%	
	好中球減少	3	1.0%	肝性脳症	1	0.3%			副作用以外	91	28.9%
血小板減少	1	0.3%	CVA	1	0.3%	他	51		18.2%		
ALT上昇	1	0.3%	無効	60	19.0%	中止率: 31.6% (315/996)					
消化器	食欲不振	4	1.3%	経済的理由	15		4.8%				
	腸炎	1	0.3%	並行せず	4		1.3%				
	肺炎	1	0.3%	薬因的延滞投与	3		1.0%				
皮膚	皮膚疹	13	4.1%	自己融合	5	1.6%					
	重症筋無力症	1	0.3%	本人希望	2	0.6%					
神経・筋	間質性肺炎	4	1.3%	犯罪のため逮捕	1	0.3%					
	肺結核発症	1	0.3%	薬治不能	1	0.3%					
	肺炎	1	0.3%	その他	30	9.5%					
呼吸器	結核性胸膜炎	1	0.3%	不明	21	6.7%					
	網膜症	2	0.6%	合計	315	-					
眼	眼底出血	1	0.3%	副作用	173	54.9%					
	肝臓治療	14	4.4%	副作用以外	91	28.9%					
悪性腫瘍	肝癌再発	12	3.8%	他	51	18.2%					
	肺癌治療	2	0.6%	中止率: 31.6% (315/996)							
	胃癌治療	1	0.3%								