

第3回肝炎治療戦略会議 議事次第

日 時：平成20年10月20日（月）

15：00～17：00

場 所：法曹会館（高砂の間）

東京都千代田区霞が関1-1-1

1. 開 会

局長挨拶

2. 議 事

(1) C型慢性肝炎難治例（※）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）について

(2) その他

3. 閉 会

（配布資料）

資料1 平成19年度厚生労働科学研究報告書
（C型慢性肝炎の治療ガイドラインについて抜粋）

資料2 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）

資料3 72週投与に関する海外文献

参考資料1 肝炎研究7カ年戦略

参考資料2 平成21年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（案）
肝炎等克服緊急対策研究事業部分抜粋

参考資料3 インターフェロン医療費助成の実績について

（※）C型慢性肝炎難治例：C型肝炎ウイルス遺伝子型1bかつ高ウイルス量であり、
インターフェロン治療への反応性が遅い症例

平成19年度厚生労働科学研究報告書 (C型慢性肝炎の治療ガイドラインについて抜粋)

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。

「 表7. C型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1. 1b、高ウイルス症例への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。

(平成19年度研究報告書から関連部分抜粋)

(※) Late Virological Responder(LVR、投与13週以後のHCV RNA陰性化例、難治であるC型慢性肝炎ジェノタイプ1b型高ウイルス量症例の中でもさらに治療への反応性が良くない症例)

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)

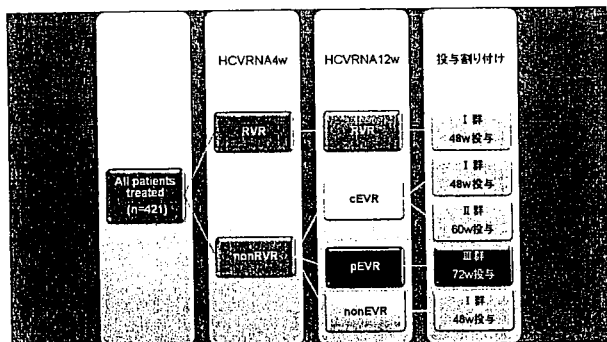
京都府立医大消化器内科における
延長投与の成績
(48w vs 60w vs 72w)

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 α 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

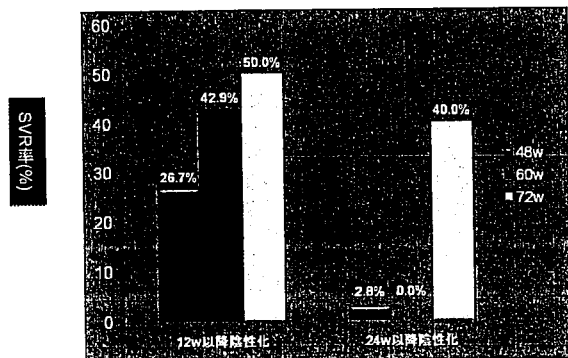


RVR: 治療開始後4週目でHCV-RNA陰性(50 IU/ml未満)
 complete EVR: 4週目でHCV-RNA 50 IU/ml以上であるが12週目でHCV RNA陰性化(50IU/ml以下)
 partial EVR: 12週目でもHCV RNA陽性(50IU/ml以上)であるが2Logのウイルス減少率を認める
 no EVR: >50 IU/mL, <2.0 log reduction at week 12

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

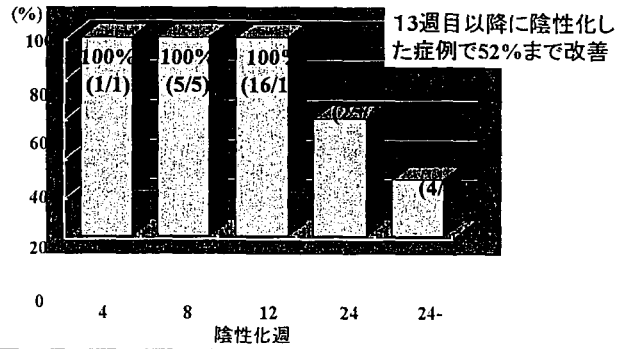
| 背景 | N=78 |
|---------------------------------|------------------|
| 年齢 (y) | 22-70 (56) |
| 性別 (M/F) | 34/44 |
| ALT (IU/L) | 17-430 (61) |
| Hb (g/dL) | 12.2-17.8 (13.9) |
| 血小板 ($\times 10^3$ 個/ μ L) | 80-402 (167) |
| HCV-RNA logIU/ml) | 4.7-6.7< (6.3) |
| ウイルス変異 | |
| Core aa70/91 WW | 32 (43.2%) |
| 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

完全著効率

—ウイルス陰性化時期別の検討—

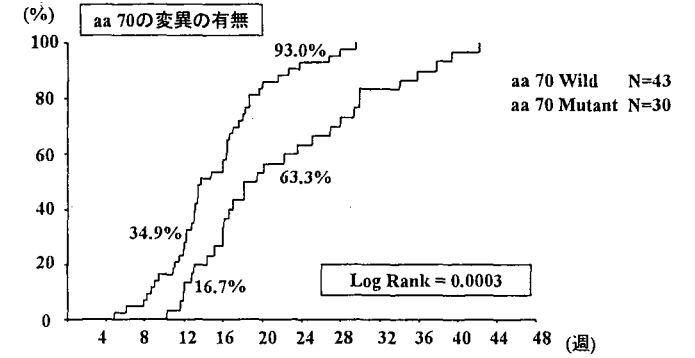
全体の著効率65%



Genotype 1b症例に対する72週併用療法

治療中のHCV-RNA累積陰性化率

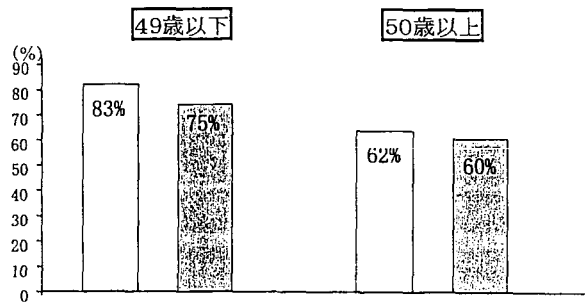
—HCV core領域のアミノ酸変異の有無による比較①—



Genotype 1b症例に対する72週併用療法完全著効率

—年代別・男女別の比較—

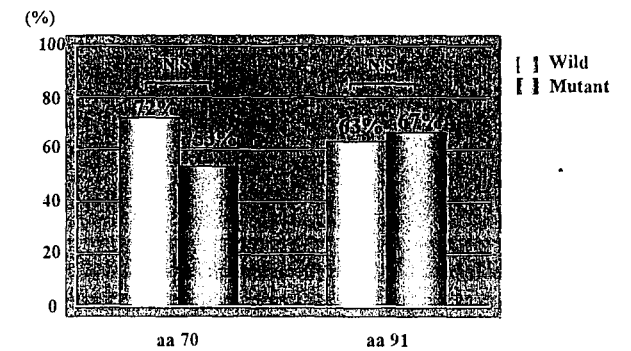
■ 男性 n=34
■ 女性 n=44



Genotype 1b症例に対する72週併用療法

完全著効率

—HCV core領域のアミノ酸変異の有無による比較—



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ベトール併用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 | | | |
| 輸血症 | 18 (27.7%) | 42 (32.3%) | NS |
| 肝硬変家族歴 | 21 (32.3%) | 31 (23.8%) | NS |
| BMI (kg/m ²)* | 22.6 (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 (3.2-4.6) | NS |
| γ-GTP (IU/l) | 40 (14-173) | 38 (15-581) | NS |
| WBC (mm ³) | 4,400 (2,300-8,800) | 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 ⁹ /mm ³) | 16.2 (8.2-30.7) | 15.8 (6.4-31.6) | NS |
| ICG R15 (%) | 13 (2-73) | 15 (3-45) | NS |
| ウイルス量 (KU/ml) | 2,650 (52-5,000) | 1,850 (49-5,000) | 0.011 |
| AFP (μg/l) | 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 (50-192) | NS |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 91 (35-259) | 94 (25-315) | NS |
| 尿酸 (mg/dl) | 5.3 (2.6-7.7) | 5.0 (2.3-8.7) | NS |
| 空腹時血糖 (mg/dl) | 95 (79-218) | 98 (76-157) | NS |
| Histological findings | | | |
| 繊維化 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 / 8 / 44 | NS |
| Treatment | | | |
| PEG-IFN α-2b dose (μg/kg)* | 1.4 (0.8-2.1) | 1.4 (0.7-1.9) | NS |
| ribavirin dose (mg/kg)* | 10.9 (6.6-16.0) | 10.8 (3.7-14.2) | NS |
| fluovastatin併用 | 3 (4.6%) | 4 (3.1%) | NS |
| Amino acid substitutions in the HCV | | | |
| Core aa 70 (wild / mutant / ND) | 37 / 23 / 5 | 77 / 47 / 6 | NS |
| Core aa 91 (wild / mutant / ND) | 42 / 19 / 5 | 66 / 57 / 7 | 0.038 |
| ISDR of NS5A (wild / mutant / ND) | 49 / 5 / 11 | 95 / 17 / 14 | NS |

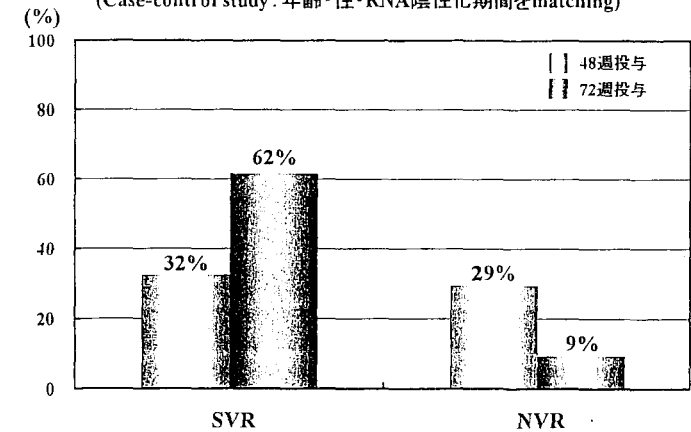
HCV-RNAの陰性化時期が12週以降の症例に対する ペグイントロンとレベトール療法 72週間投与例と48週間投与例のSVR率の比較

(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
とレベトール併用療法を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ベトール併用療法48週・72週投与の治療成績の比較(PP解析) (Case-control study: 年齢・性・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 | IFN+Ribavirin | 症状 | 因果関係 | 転帰 | 肝炎治療後の予後 |
|------|----|-------------------|---------|---------------|-----------|------|-----|---------------------|
| | | HCV-RNA量 (KIU/ml) | 陰性化時期 | 中止時期 | | | | |
| 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、全体の着効率を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%の着効を得た。
- 50歳以上の女性でも約60%が完全着効となった。
- 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週の完全着効率に差は認めず、高率であった。
- 72週投与により、ISDRがwildかつCore領域がdouble mutantの症例でも着効率が改善し、特に50歳以上の女性でも50%に着効を得られた。
- 48週とのmatch control studyにおいても、72週投与群の完全着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—

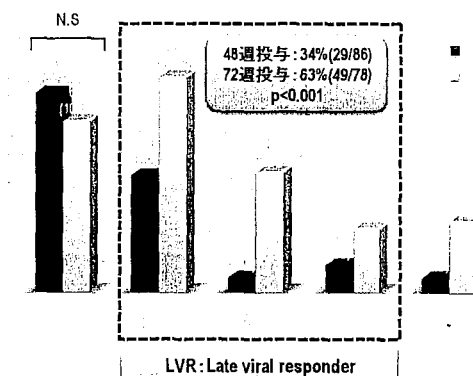
| Factor | 48w group n = 769 | 72w group n = 129 | p value |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Age (y.o.)* | 55.4 ± 10.3 | 58.2 ± 8.9 | < 0.01 |
| Sex: male/female* | 450 / 319 | 56 / 73 | < 0.01 |
| History of IFN treatment* | | | |
| Naive/Experienced (TR/R) | 433 / 335 (139/146) | 71 / 58 (28/22) | ≤ 0.01 |
| HCV-RNA (median, KU/ml) | 1800 | 1800 | 0.07 |
| Liver histology :A0-1/2-3 | 274 / 255 | 46 / 43 | 1.00 |
| :F0-2/3-4* (%) | 443 / 88 (17%) | 71 / 18 (20%) | 0.45 |
| WBC (μl) | 5131 ± 1517 | 4945 ± 1376 | 0.29 |
| Neutrophils (μl) | 2618 ± 1054 | 2542 ± 1040 | 0.59 |
| RBC (10 ⁴ μl) | 446 ± 48 | 441 ± 42 | 0.13 |
| Hemoglobin (g/dl)* | 14.2 ± 1.4 | 14.0 ± 1.4 | ≤ 0.05 |
| Platelets (10 ⁴ 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 v.s. 72週)

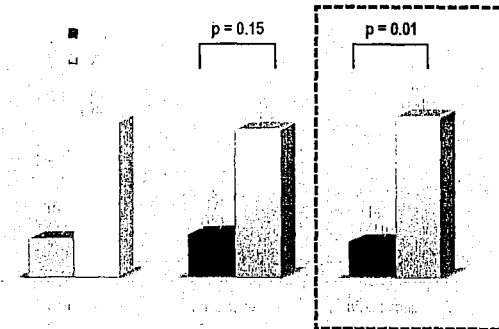


72週投与、LVR例における著効に寄与する因子
(単変量解析)

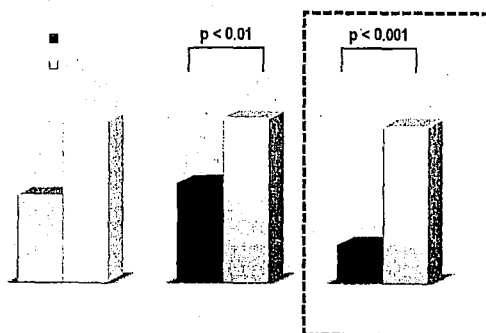
| | SVR n = 49 | non-SVR n = 29 | P value |
|-------------------------------|-------------|----------------|---------|
| Age (y.o) | 58.5 ± 8.4 | 61.1 ± 8.2 | 0.16 |
| Sex: male/female | 24 / 25 | 9 / 20 | 0.16 |
| HCV-RNA (median, KIU/ml) | 2400 | 1600 | 0.28 |
| Activity: A0/1/2/3 | 0/20/13/2 | 1/10/8/2 | 0.81 |
| Fibrosis: F0/1/2/3/4 | 1/19/9/4/2 | 1/7/9/3/1 | 0.33 |
| WBC (/ μ l) | 5224 ± 1543 | 4881 ± 1357 | 0.29 |
| Neutrophils (/ μ l) | 2749 ± 1133 | 2587 ± 1128 | 0.54 |
| RBC (10^4 / μ l) | 452 ± 43 | 434 ± 35 | 0.05 |
| Hemoglobin (g/dl) | 14.4 ± 1.3 | 13.6 ± 1.4 | 0.02 |
| Platelets (10^4 / μ 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 negatation: 16/20/24w | 32/9/3 | 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)



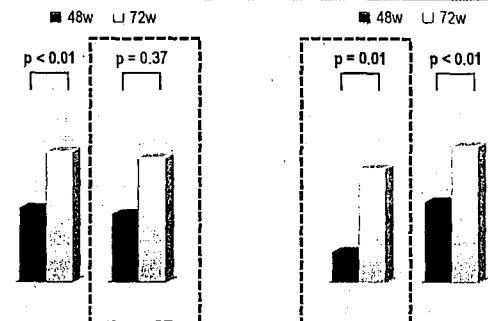
LVR例における著効率(年齢65歳区分)



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≤

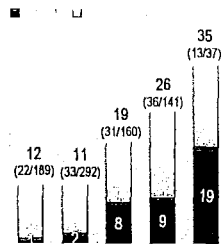


副作用中止率 (48週まで、Ribavirin単独中止を含む)
—1High、標準投与量開始例—

副作用中止率 17% (135/819)

| 中止理由 | <65y.o. 13% | 65y.o.≤ 28% |
|----------------|----------------|----------------|
| 貧血・ヘモグロビン減少 | 19 (22%) | 19 (39%) |
| 発疹・掻痒症 | 13 (15%) | 8 (16%) |
| 審症状 | 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(審以外) | 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%) |

年齢別の副作用中止率



第3回肝炎治療戦略会議
厚生労働省健康局
疾病対策課 肝炎対策推進室

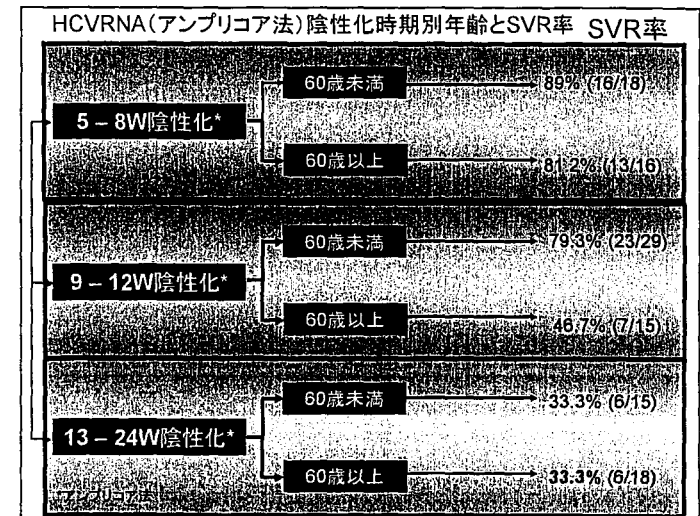
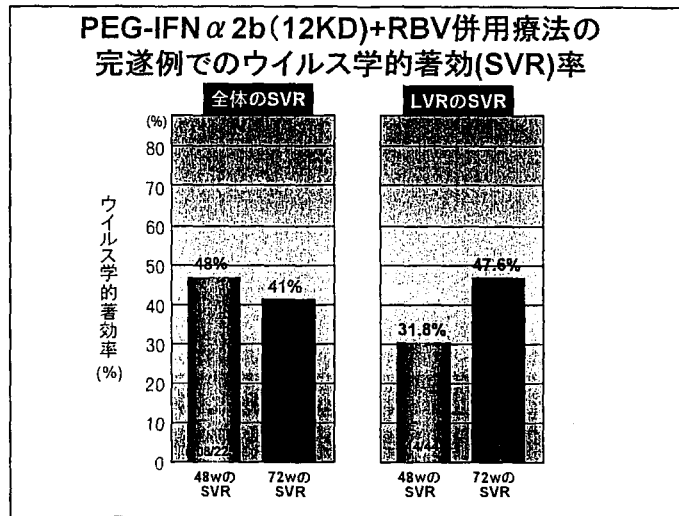
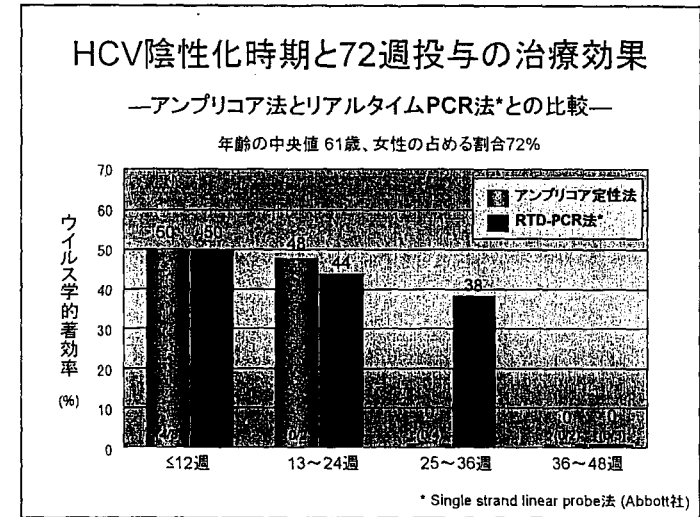
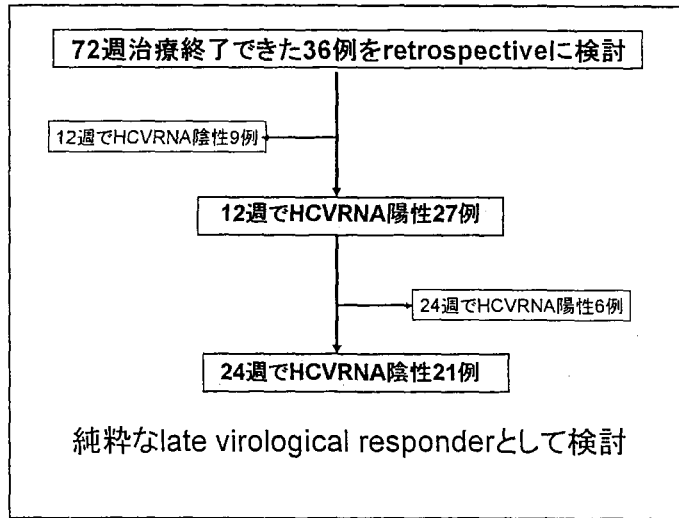
2008年10月20日

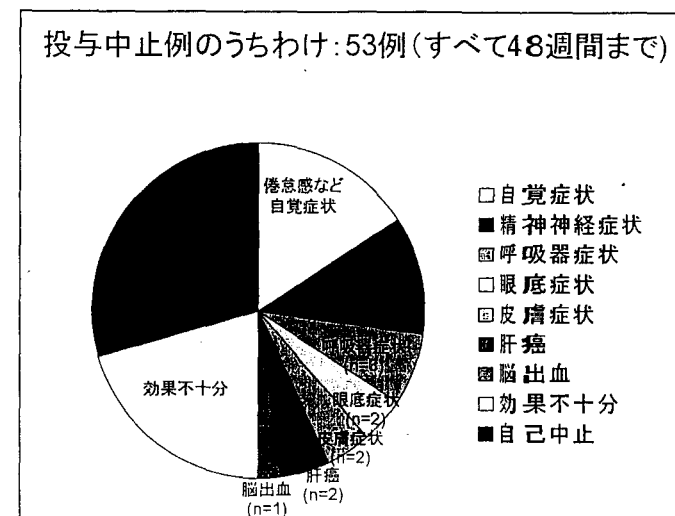
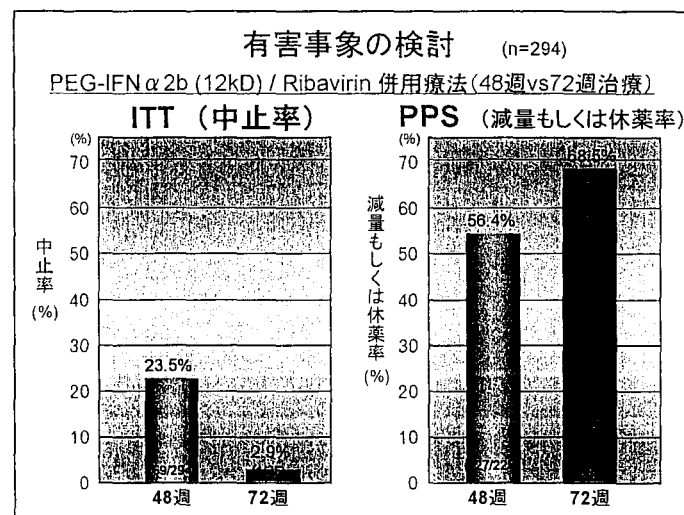
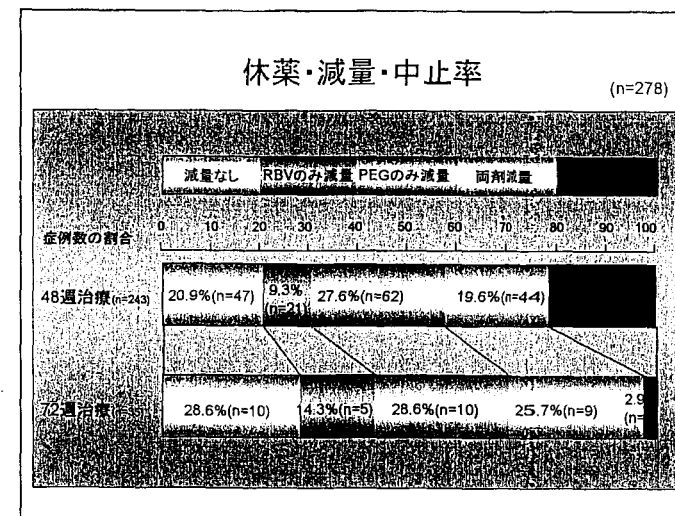
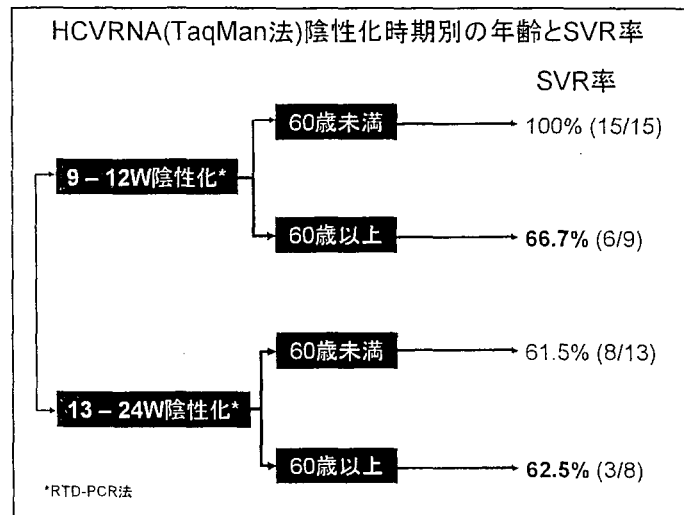
C型慢性肝炎に対するPEG-
IFN/Ribavirin併用療法の投与期間延
長(72週間)の是非について

武蔵野赤十字病院 消化器科
泉 並木

PEG-IFN α 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 |
| γ -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 α 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
第一内科
第二内科
第三内科
新日鏡八幡記念病院
国立病院機構 九州医療センター
国家公務員共済連合会 浜の町病院
北九州市立医療センター
国家公務員共済連合会 新小倉病院
国立病院機構 小倉病院
福岡市民病院
済生会福岡総合病院
済生会八幡総合病院
国立病院機構 福岡東医療センター
天ヶ瀬クリニック
社会保険 仲原病院
原三信病院
宗像医師会病院
九州厚生年金病院

国家公務員共済連合会 千早病院
門司労災病院
新栄会病院
九州中央病院
新中間病院
筑豊労災病院
早良病院
東和病院
国立病院機構 九州がんセンター
牟田病院
西日本内科クリニック
国立病院機構 別府医療センター
九州労災病院
八木病院
横田病院
光武病院
岡部病院
舞の里病院
山元記念病院

PEG-IFN+Ribavirin併用療法のウイルス学的効果の検討対象

回収症例数: 2270例

2006年7月31日時点で+6ヶ月の経過観察が終了したGenotype1およびGenotype2症例(以下の症例を除く)
 ・GenotypeまたはSerotype、開始時HCV-RNA量不明症例
 ・PEG-IFN以外のIFN(イントロンA)投与症例
 ・判定不能例(HCV-RNAが陰性化しているものの投与終了6ヶ月後の判定が不能な症例)

SVR検討可能症例数: ALL 1532例

Genotype1かつ高ウイルス量(標準投与): 996例
 39週(標準投与期間80%)以上投与例: 705例
 Genotype1かつ高ウイルス量(延長投与): 135例
 Genotype2(標準投与): 338例
 Genotype2(長期投与): 63例

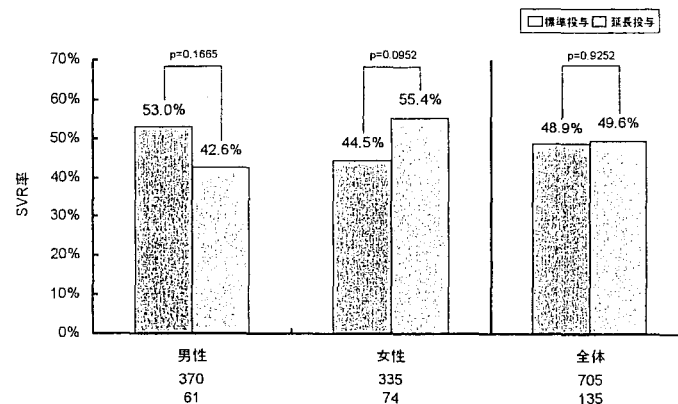
検討項目

性、年齢、BMI、A・F因子、CCr、CLF、ウイルス量、PEG-Rib開始量、前ALT、γGTP、WBC、Neu、Hb、PII、ヒアルロン酸、Alb、LDL-C、HDL-C、TC、TG、HbA1c、HOMA-IR、Adherence

検定方法

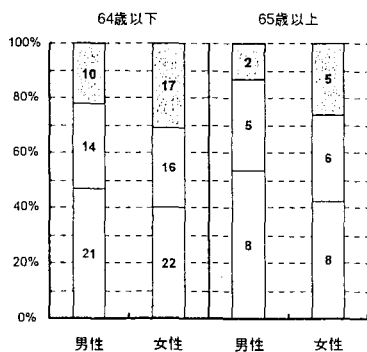
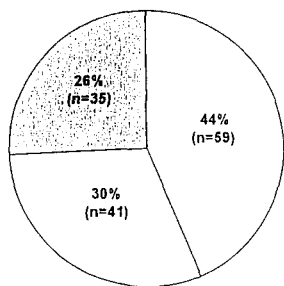
Cochran-Mantel-Haenszel test
 Fisher's exact test

標準投与と延長投与におけるSVR率



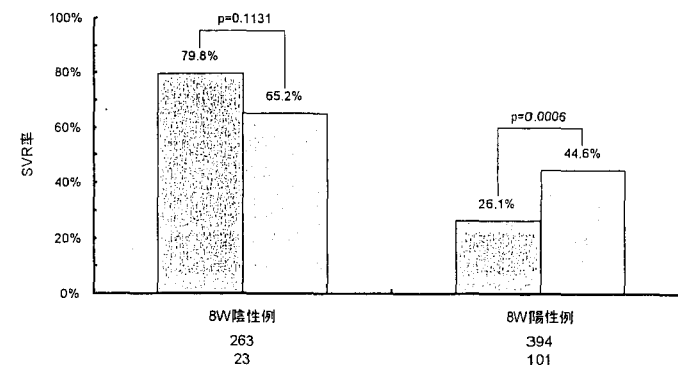
延長投与(52週超: n=135)の投与期間別例数

投与期間:
 平均 65.3 ± 17.5週 (中央値 62.3週)

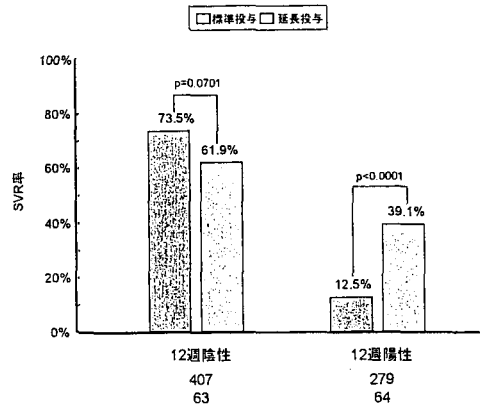


□ 52 <-< 60W □ 60-72W □ >72W

8週までの陰性化例におけるSVR率



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

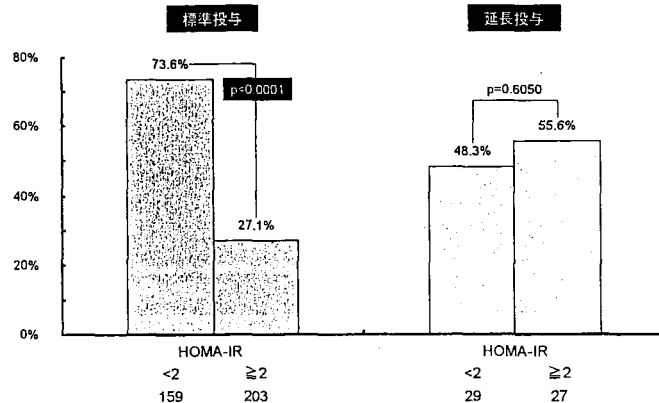
VS

延長投与(72-79週) 症例 31例

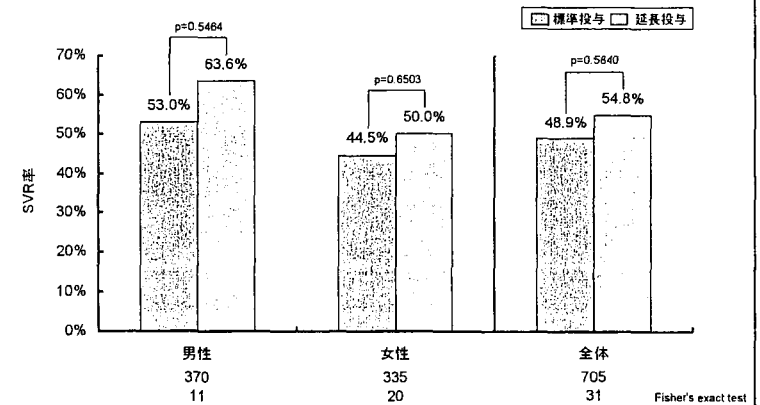
※標準治療期間48週に対し80%以上(39週)の投与期間が確保し得た症例



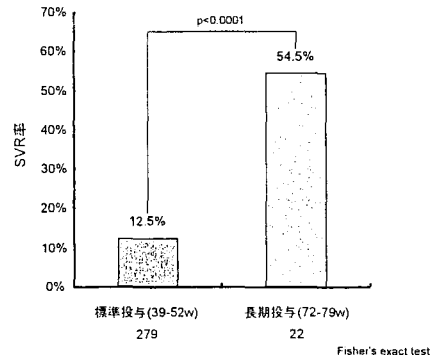
HOMA-IRと投与期間別SVR率



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 | % | |
|-------|------|--------|------|-------|---------|---------|----|------|
| 副作用 | 全身 | 全身倦怠感 | 52 | 16.5% | その他の副作用 | 甲状腺機能亢進 | 5 | 1.6% |
| | 精神神経 | うつ | 23 | 7.3% | | リュウマチ | 2 | 0.6% |
| | | 精神障害 | 2 | 0.6% | | 嗜血 | 1 | 0.3% |
| | | 顔面神経麻痺 | 1 | 0.3% | | 糖尿病 | 1 | 0.3% |
| | 血液 | 不穏状態 | 1 | 0.3% | | 中性脂肪上昇 | 1 | 0.3% |
| | | 貧血 | 10 | 3.2% | | 蛋白尿 | 1 | 0.3% |
| | | PLT減少 | 5 | 1.6% | | 甲状腺機能低下 | 1 | 0.3% |
| | | 好中球減少 | 3 | 1.0% | | 肝性脳症 | 1 | 0.3% |
| | 肝臓 | 血小小板減少 | 1 | 0.3% | | CVA | 1 | 0.3% |
| | | ALT上昇 | 1 | 0.3% | | 副作用以外 | 無効 | 60 |
| | 消化器 | 食欲不進 | 4 | 1.3% | 経済的理由 | | 15 | 4.6% |
| | | 腸胃炎 | 2 | 0.6% | 来院せず | | 4 | 1.3% |
| | | 肺炎 | 1 | 0.3% | 意図的短縮投与 | | 3 | 1.0% |
| | 皮膚・筋 | 皮膚疹 | 13 | 4.1% | 自己都合 | | 5 | 1.6% |
| | | 重症筋無力症 | 1 | 0.3% | 本人希望 | | 2 | 0.6% |
| | 呼吸器 | 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% | 禁酒不能 | | 1 | 0.3% |
| | | 肺炎 | 1 | 0.3% | その他 | | 30 | 9.5% |
| | | 種痘性胸膜炎 | 1 | 0.3% | 不明 | | 21 | 6.7% |
| | 眼 | 網膜症 | 2 | 0.6% | 合計 | 315 | - | |
| 眼底出血 | | 1 | 0.3% | 副作用 | 173 | 54.9% | | |
| 悪性新生物 | 肝癌治療 | 14 | 4.4% | 副作用以外 | 91 | 28.9% | | |
| | 肝癌再発 | 12 | 3.8% | 他 | 51 | 16.2% | | |
| | 肺癌治療 | 2 | 0.6% | | | | | |
| | 胃癌治療 | 1 | 0.3% | | | | | |

中止率: 31.6% (315/996)

72週間延長投与に関する検討

2008年10月20日

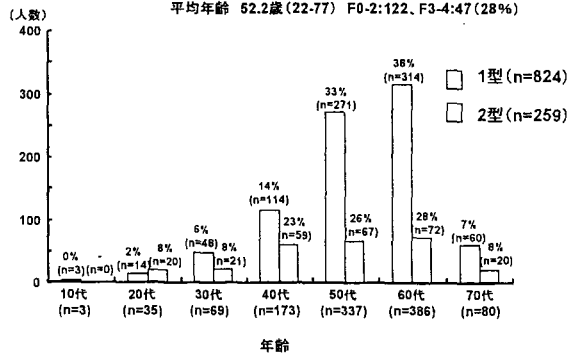
国立病院機構
長崎医療センター
八橋 弘

PegIFN α 2b/RBV治療例の年齢分布 (HCV型別)

(2004年12月-2006年12月導入症例: n=1083)

HCV1型 (n=824): 男性457 (55%), 女性367
平均年齢 56.6歳 (17-79) F0-2:428, F3-4:210 (33%)

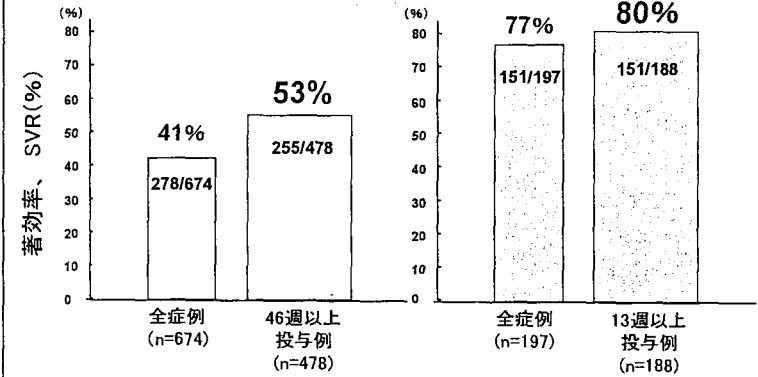
HCV2型 (n=259): 男性127 (49%), 女性134
平均年齢 52.2歳 (22-77) F0-2:122, F3-4:47 (28%)



HCV型別PegIFN α 2b/RBV治療成績、著効 (SVR) 率

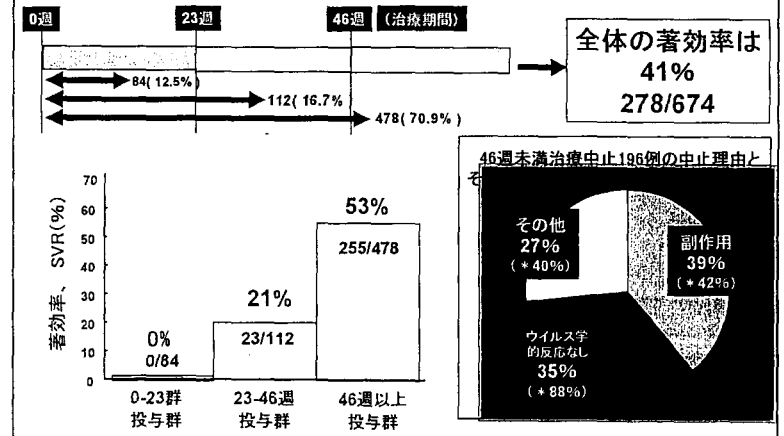
HCV1型高ウイルス群 n=674

HCV2型高ウイルス群 n=197



PegIFN α 2b/RBV治療例の著効 (SVR) 率と治療期間との関係

HCV1型高ウイルス群 n=674、46週未満中止例の中止理由



CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

C31418

Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1:
Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus
Ribavirin

THOMAS BERG,* MICHAEL VON WAGNER,† SAMER NASSER,⁵ CHRISTOPH SARRAZIN,†
TOBIAS HEINTGES,[†] TILMAN GERLACH,[‡] PETER BUGGISCHE,[§] TOBIAS GOESER,**
JENS RASENACK,†† Gerd R. PAPE,^{§§} WOLFGANG E. SCHMIDT,^{||} BIRGIT KALLINOWSKI,^{¶¶}
HARTWIG KLINKER,*** ULRICH SPENGLER,††† PETER MARTUS,^{†††} ULRICH ALSHUTH,^{§§§} and
STEFAN ZEUZEM†

*Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Germany; †Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ‡Klinikum der Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Germany; §Klinikum der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany; †Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, Switzerland; ††Medizinische Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg, Germany; **Medizinische Klinik IV, Universität zu Köln, Germany; †††Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Germany; †††Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany; †††Medizinische Universitätsklinik St. Josefs Hospital, Bochum, Germany; †††Universitätsklinikum Heidelberg, Germany; ***Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg, Germany; ††††Medizinische Universitätsklinik II, Bonn, Germany; ††††Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany; ††††Hoffmann-La Roche Grenzach, Germany

72週投与に関する海外文献

See editorial on page 1357.

Background & Aims: The treatment of patients infected with hepatitis C virus (HCV) type 1 remains a challenge necessitating innovative strategies to improve treatment outcome. The extension of treatment duration beyond 48 weeks is one possible strategy to address this problem. **Methods:** The efficacy and safety of 48 weeks (group A, N = 230) vs 72 weeks (group B, N = 225) of treatment with pegylated-interferon-alfa-2a (180 µg/wk) plus ribavirin (800 mg/day) were studied in treatment-naïve patients with HCV type 1 infection. On-treatment and sustained virologic response (SVR) 24 weeks after stopping treatment was assessed by qualitative reverse-transcription polymerase chain reaction (sensitivity 50 IU/mL). **Results:** Overall, no significant differences could be observed in the treatment outcome between both groups. End-of-treatment and SVR rates in groups A and B were 71% vs 63% and 53% vs 54%, respectively. Patients with undetectable HCV-RNA levels already at weeks 4 and 12 had excellent SVR rates ranging from 76% to 84% regardless of treatment group, whereas patients shown to be still HCV-RNA positive at week 12 achieved significantly higher SVR rates when treated for 72 instead of 48 weeks (29% vs 17%, P = .040). A particular benefit from extended treatment duration was seen in patients with low-level viremia (<6000 IU/mL) at week 12. The frequency and intensity of adverse events was similar between

the 2 groups. **Conclusions:** Extended treatment duration generally is not recommended in HCV type 1 infection and should be reserved only for patients with slow virologic response defined as HCV-RNA positive at week 12 but negative at week 24.

An estimated 3% of the world population is infected chronically with hepatitis C virus (HCV). Chronic hepatitis C is a major cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma and has become the most common indication for liver transplantation in many centers.^{1,2}

The primary aim of antiviral therapy in patients with chronic HCV infection is a sustained virologic response (SVR) defined as undetectable serum HCV-RNA levels 24 weeks after the end of therapy by a sensitive molecular assay. The introduction of pegylated interferons (PEG-IFN-alfa) in combination with ribavirin in recent years greatly improved the treatment outcome of HCV infection.³⁻⁶ Although the majority of HCV type 2- and type 3-infected patients can achieve virologic clearance, the treatment outcome of HCV type 1-infected patients

Abbreviations used in this paper: BMI, body mass index; CI, confidence interval; EVR, early virologic response; GGT, γ-glutamyl transpeptidase; OR, odds ratio; PEG-IFN, pegylated interferon; PCR, polymerase chain reaction; SVR, sustained virologic response.

© 2006 by the American Gastroenterological Association Institute
0016-5085/06
doi:10.1053/j.gastro.2006.02.015

remains unsatisfactory and sustained responses can be obtained in only approximately 50%.^{3,6-8}

The turnover of hepatocytes infected with HCV type 1 is slower than that of hepatocytes infected with other HCV genotypes. It has been argued that this contributes to the observed differences in virologic treatment response.⁹ These viral kinetic studies certainly offer some arguments for a more refined antiviral strategy in HCV type 1 infection. It already has been shown that extension of the PEG-IFN- α -2a plus ribavirin treatment duration from 24 to 48 weeks in type 1-infected patients results in a significant increase in SVR rates from 42% to 52% and in those with high-level viremia at baseline from 26% to 47%. Thus, it appears that the observed reduction in virologic relapse rates is a consequence of the prolonged treatment time and that periods even longer than 48 weeks may effect relapse rates positively in these difficult-to-treat patients. Following this concept we randomized HCV type 1-infected patients into 2 groups receiving PEG-IFN- α -2a and ribavirin either for 48 or 72 weeks and evaluated the outcome according to their virologic response and relapse rates.

Materials and Methods

Patients

Patients of both sexes aged 18 to 70 years with compensated chronic HCV genotype 1 infection who had not been treated previously with IFN- α and/or ribavirin were eligible for enrollment and had to fulfill the following inclusion criteria: a positive test for anti-HCV (third-generation enzyme immunoassay); HCV-RNA level greater than 1000 IU/mL by quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (PCR) (Amplicor Monitor HCV v. 2.0; Roche Molecular Systems, Mannheim, Germany); lower limit of detection 600 IU/mL; increased serum alanine transaminase (ALT) levels at screening; a liver biopsy specimen taken in the preceding 18 months of study entry showing chronic hepatitis; neutrophil and platelet counts of at least 1500 μ L and 90,000 μ L; hemoglobin values of at least 12 g/dL for women and 13 g/dL for men; and creatinine levels less than 1.5 mg/dL.

Patients were excluded if they had HCV genotype other than type 1 infection (ie, HCV types 2-6), decompensated liver disease, other causes of liver disease, hepatitis B virus infection, human immunodeficiency virus infection, autoimmune disorders, clinically significant cardiac or cardiovascular abnormalities, organ grafts, systemic infections, clinically significant bleeding disorders, evidence of malignant neoplastic diseases, concomitant immunosuppressive medication, excessive daily intake of alcohol, or drug abuse within the past year. Further exclusion criteria were as follows: unwillingness to use contraception, pregnancy, lactation, and male partners of pregnant women.

Study Design

Eighteen centers in Germany took part in this study designed as a prospective, open, randomized, and actively controlled trial. Patients were randomized to 1 of the 2 treatment groups with active treatment for 48 weeks (group A) or 72 weeks (group B). PEG-IFN- α -2a (40 kilodaltons) (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland) at a dose of 180 μ g (.5-mL prefilled syringe) was injected subcutaneously once a week. Ribavirin (Copegus; Roche) was administered orally in a morning and evening dose of 400 mg each. After the end of treatment patients from both groups were followed-up for a further 24 weeks.

Reasons for 800-mg Ribavirin Dose

We chose this dose for our study because dose-finding studies that allowed an estimate of the optimal ribavirin dosage still were lacking when we initiated the study. Similar to other investigators we also were concerned whether a ribavirin dose of 1000-1200 mg/day would be justified, realizing also from previous studies that in up to 40% of patients who were treated with this dose of ribavirin a dose reduction was necessary. We also realized that the cumulative dose of ribavirin when given at 800 mg/day for 72 weeks is comparable with the cumulative ribavirin dose of 1200 mg/day for 48 weeks (ie, in total, =402 g). Finally, safety concerns also led us to choose this dose in view of the long period of drug exposure.

Dose modification followed standard procedures. Thus, according to the intensity of the adverse event the dose of PEG-IFN- α first was reduced to 135 μ g, and then further to 90 or 45 μ g/wk as appropriate. For ribavirin, 200-mg dose reduction steps were performed. Dose limits were not considered as criteria to remove patients from the study.

Patient Evaluation

All patients were evaluated as outpatients for safety, tolerance, and efficacy. HCV-RNA level as the primary efficacy variable was assessed at weeks 4, 12, 24, 48, and 72 (group B) and again during the follow-up period at weeks 12 and 24. The HCV-RNA level was quantified by PCR assay (Amplicor Monitor HCV v. 2.0; Roche Molecular Systems; lower limit of detection, 600 IU/mL). End-of-treatment and SVRs were assessed by qualitative PCR assay (Amplicor HCV; Roche Molecular Systems; lower limit of detection, 50 IU/mL). HCV genotyping was performed by reverse hybridization (Inno LiPA HCV; Innogenetics, Gent, Belgium). Histologic results were classified by local pathologists according to internationally standardized criteria.¹⁰ For better comparison between the different local pathologists the individual fibrosis stage was documented as stage 3 or higher, or less than stage 3 (ie, presence of cirrhosis/transition to cirrhosis or no cirrhosis).

Patients with an HCV-RNA level decrease of less than 2 logarithmic steps after 24 weeks of treatment as compared with baseline were regarded as nonresponders and excluded from further study treatment.

The study received ethics committee approval at each center according to the Declaration of Helsinki and the International

Conference on Harmonization/Committee for Proprietary Medicinal Products guidelines "Good Clinical Practice." Eligible patients were assigned randomly to the 2 study treatments with a ratio of 1:1 without stratification. Randomization was performed centrally (Chiltern International GmbH, Frankfurt, Germany) by facsimile after availability of the laboratory analyses in fixed blocks of 4.

Primary End Point

The primary measure of efficacy was SVR, defined as undetectable HCV-RNA level in serum at the end of the follow-up evaluation analyzed by a qualitative reverse-transcription PCR test. Treatment failures were categorized as follows: breakthrough: a reappearance of hepatitis C viremia during the treatment phase; relapse: reappearance of hepatitis C viremia during the follow-up period after stopping therapy in patients with an end-of-treatment virologic response; non-responders: patients who failed to test HCV-RNA negative at any point during the study; and unknown: patients for whom not enough data were available for categorization.

Secondary end points were as follows. First, sustained biochemical response, as defined by normalization of ALT levels at the end of the follow-up period. Second, on-treatment virologic response rates as determined by qualitative and quantitative HCV-RNA assays at weeks 4, 12, and 24, and at the end of treatment. Third, evaluation of predictive parameters associated with SVR. To find out which patients may especially benefit from longer treatment periods the following baseline parameters were analyzed: patient's age, ethnicity, sex, body weight, body mass index (BMI), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), ALT, glucose, platelet count, HCV-RNA serum concentrations, HCV subtype (1a vs 1b), presence of cirrhosis, and the relevance of early virologic response (EVR) at weeks 4 and 12 as determined by qualitative and quantitative HCV-RNA tests. Finally, comparison of the safety and tolerability of the 2 treatment regimens.

Definition of Patient Populations for Analysis

The analysis of the study's primary and secondary efficacy parameters was performed primarily on the basis of the intention-to-treat sample population, which included all randomized patients who received at least 1 dose of the study medication.

Statistical Analysis

Determination of sample size. For the primary analysis, an SVR rate of approximately 30%-40% was estimated and the study aim was to detect a difference between the 48-week and the 72-week treatment schedule of at least 15% (corresponding to SVR rates of 35% and 50%, respectively) with statistical significance (α error, .05; 2-sided β error, .20). In this analysis, 366 evaluable patients were required (183 patients per treatment group). Assuming a drop-out rate of 20%, 458 patients were to be recruited, 229 in each treatment group.

The primary aim of our secondary analysis was to identify prognostic factors for SVR separately for both treatment

groups. Depending on the prevalence or distribution of the potential predictors in our sample, the detectable effect sizes were comparable with those in the primary analysis.

The descriptive analysis included absolute and relative frequencies for grouped data, and means, SDs, and ranges for continuous scaled data. The assumption of normal distribution could be accepted (after logarithmic transformation of glucose, ALT, and GGT levels) for all continuously scaled data (criterion, skewness between -1 and +1). Statistical comparisons between patients with and without SVR used the χ^2 test (grouped data) and the *t* test (continuous data). To obtain a multivariate prognostic score, logistic regression analysis was used. Cross-classification was applied to obtain unbiased error rates for the multivariate prognostic score. The prognostic value of several predictors and the multivariate score was displayed using receiver operating characteristic curve analysis.

The level of significance was .05 (2-sided) for all statistical tests. Commercially available software (SPSS for Windows, SPSS Release 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL) and, for cross-classification, a macro (burton "makros"; available at: <http://www.medin.fu-berlin.de/statistik/>) was used.

Results

Patient Profile

A total of 467 patients were screened between December 2000 and July 2001 against all inclusion and exclusion criteria for entry into the study. Eight patients were screening failures and 4 patients did not receive study medication, leading to a total of 455 randomized patients (230 and 225 in groups A and B, respectively). The trial profile is shown in Figure 1. Both groups showed similar demographic, biochemical, and virologic baseline characteristics (Table 1). More patients in group B than in group A discontinued treatment prematurely (41% vs 24%; odds ratio [OR], 2.2; 95% confidence interval [CI], 1.47-3.29; *P* < .001; see Figure 2).

Virologic and Biochemical Response

The primary end point, an SVR at the end of a 24-week follow-up period, was observed in 53% (95% CI, 46.2-59.1) of patients in group A and in 54% (95% CI, 47.3-60.3) of patients in group B (*P* = .8). In addition, the on-treatment virologic response rates at weeks 4, 12, 24, and at the end of treatment were not significantly different between both groups (Table 2). The sustained biochemical response rates at the end of the follow-up period, defined as the proportion of patients who normalized serum ALT levels, were almost identical in both treatment groups (53.9% and 53.8% in groups A and B, respectively).

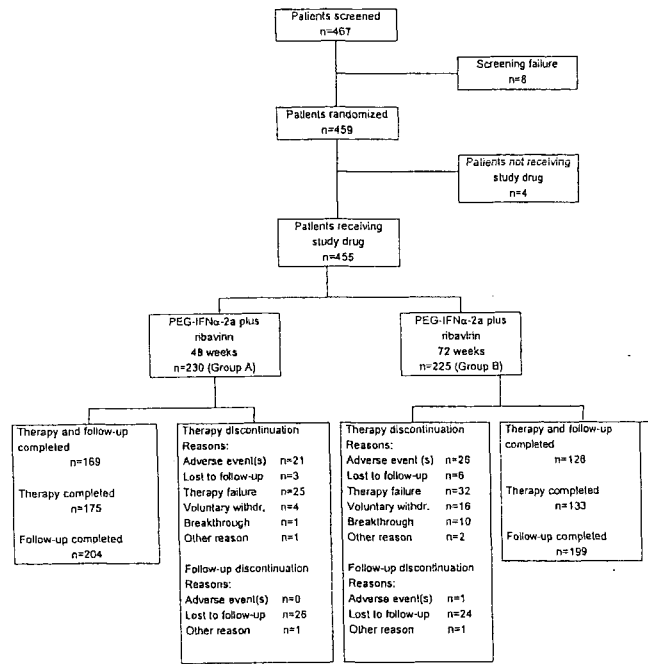


Figure 1. Trial profile.

SVR Rates in Patients With or Without EVR

Figure 3 shows the SVR rates in patients from groups A and B according to their EVR pattern as determined at treatment weeks 4 and 12 by qualitative HCV-RNA assay. Patients who were HCV-RNA positive at week 12 achieved significantly higher SVR rates when treated for 72 rather than 48 weeks (29% vs 17%; OR, 2.02; 95% CI, 1.034-3.94; *P* = .040), whereas patients with an EVR (HCV-RNA level, <50 IU/mL) at weeks 4 or 12 achieved SVR rates ranging from 76% to 84% independent of treatment duration.

Virologic Relapse Rates in Rapid and Slow Virologic Responders

The overall relapse rate in the intent-to-treat population was 29% (49 of 170) and 21% (33 of 154) in groups A and B, respectively (*P* = .13). However, when virologic relapse rates according to the on-treatment virologic response pattern were analyzed, significant dif-

ferences could be observed between both groups as shown in Figure 4. In particular, patients with slow virologic response, defined as patients who were HCV-RNA positive at weeks 4 or 12 but HCV-RNA negative at week 24, showed benefit from extended treatment duration. Relapse rates were reduced in patients who first were HCV-RNA negative at week 12 (37% vs 23%; OR, 1.98; 95% CI, 1.13-3.46 in group A vs group B; *P* = .016) and in patients who first were HCV-RNA negative at week 24 (64% vs 40%; OR, 2.60; 95% CI, 1.16-5.88 in group A vs group B; *P* = .021). In patients with rapid virologic response, relapse rates were low and not influenced significantly by treatment duration (Figure 4).

HCV-RNA Log₁₀ Decrease at Week 12 as a Measure of EVR

In contrast to absolute HCV-RNA levels, HCV-RNA log₁₀ decrease at week 12 was less useful to identify patients who eventually may benefit from extended treat-

Table 1. Summary of the Demographic, Biochemical, Serologic, Molecular, and Histologic Profiles of the Patients at Baseline

| Characteristics | 48 weeks (n = 230) (%) | 72 weeks (n = 225) (%) | Total (n = 455) (%) |
|---|------------------------|------------------------|---------------------|
| Sex | | | |
| Male | 128 (55.7) | 122 (54.2) | 250 (54.9) |
| Female | 102 (44.3) | 103 (45.8) | 206 (45.1) |
| Ethnic origin | | | |
| Caucasian | 222 (96.5) | 213 (94.7) | 436 (95.6) |
| Asian | 6 (2.6) | 6 (2.7) | 12 (2.6) |
| African American | 2 (0.9) | 3 (1.3) | 5 (1.1) |
| Other | 0 (0) | 3 (1.3) | 3 (0.7) |
| Age, y | | | |
| Mean ± SD | 42.7 ± 11.22 | 42.7 ± 11.69 | 42.7 ± 11.44 |
| Range | 19-68 | 20-70 | 19-70 |
| Height, cm | | | |
| Mean ± SD | 172.6 ± 9.93 | 172.0 ± 9.62 | 172.3 ± 9.77 |
| Range | 146-196 | 143-197 | 143-197 |
| Weight, kg | | | |
| Mean ± SD | 76.3 ± 14.78 | 75.3 ± 14.30 | 75.8 ± 14.54 |
| Range | 42-161 | 39-128 | 39-161 |
| BMI, kg/m² | | | |
| Mean ± SD | 25.6 ± 4.34 | 25.3 ± 4.00 | 25.5 ± 4.17 |
| Range | 17.0-47.0 | 15.6-37.4 | 15.6-47.0 |
| Body surface, m² | | | |
| Mean ± SD | 1.9 ± .22 | 1.9 ± .21 | 1.9 ± .22 |
| Range | 1.3-2.9 | 1.3-2.6 | 1.3-2.9 |
| Glucose, mmol/L | | | |
| Mean ± SD | 5.24 ± 1.05 | 5.58 ± 2.11 | 5.41 ± 1.67 |
| Range | 3.1-10.0 | 3.4-22.4 | 3.1-22.4 |
| ALT levels × upper limit of normal, IU/L | | | |
| Mean ± SD | 2.58 ± 1.74 | 2.54 ± 1.51 | 2.52 ± 1.63 |
| Range | .7-11.8 | .4-8.0 | .4-11.8 |
| GGT levels × upper limit of normal, IU/L | | | |
| Mean ± SD | 1.58 ± 1.51 | 1.83 ± 2.14 | 1.71 ± 1.85 |
| Range | .2-11.3 | .2-13.9 | .2-13.9 |
| HCV genotype | | | |
| Subtype 1b | 155 (67.7) | 132 (58.7) | 287 (63.2) |
| Subtype 1a | 60 (26.2) | 67 (29.8) | 127 (28.0) |
| Subtype 1a/1b | 8 (3.5) | 8 (3.6) | 16 (3.5) |
| Type 1* | 7 (3.0) | 18 (8.0) | 25 (5.5) |
| HCV RNA, log IU/mL | | | |
| Mean ± SD | 5.79 ± .52 | 5.75 ± .52 | 5.77 ± .52 |
| Range | 3.24-7.24 | 3.60-7.39 | 3.24-7.39 |
| Fibrosis stage | | | |
| Stages 0-2 | 214 (93.0) | 205 (91.1) | 419 (92.1) |
| Stages 3-4 | 16 (7.0) | 20 (8.9) | 36 (7.9) |

*No subtype was determined.

ment duration. SVR rates in patients with EVR defined by a 2 log₁₀ or more HCV-RNA decrease at week 12 were 68% (119 of 175 patients) in group A and 67% (115 of 171 patients) in group B (*P* = .88), and in those without a 2 log₁₀ decrease were 4% (2 of 55 patients) and 11% (6 of 54 patients), respectively (*P* = .15). Only 26 of the 109 patients with a less than 2 log₁₀ decrease at week 12 (24%) achieved an end-of-treatment virologic response. The relapse rates in these 26 end-of-treatment virologic responders was 87% (13 of 15 patients) when treated for 48 weeks (group A) and 46% (5 of 11 patients) when assigned to 72 weeks treatment (group B) (OR, 7.81; 95% CI, 1.16-52.63; *P* = .034).

Further Characterization of Slow Virologic Responders

The individual HCV-RNA levels at week 12 in slow virologic responders with or without virologic relapse are shown in Figure 4. Mainly patients with low-level viremia at week 12 achieved a benefit from extended treatment duration. In the group of patients with HCV-RNA concentrations less than 6000 IU/mL at week 12 the relapse rates were 57% (20 of 35 patients) vs 32% (12 of 37 patients) in groups A and B, respectively (OR, 2.78; 95% CI, 1.1-7.2; *P* = .037). In contrast, relapse rates were 91% (10 of 11 patients) and

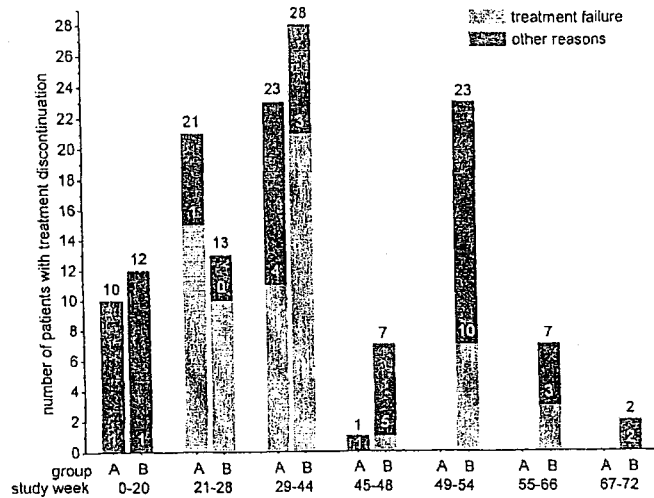


Figure 2. Comparison of the number of patients in groups A and B who discontinued treatment within a certain treatment period (weeks) either because of treatment failure or other reasons. Treatment failure includes patients who stopped treatment because of initial nonresponse or virologic breakthrough; other reasons includes those patients who prematurely discontinued treatment either because of adverse events and voluntary withdrawal or who were lost to follow-up evaluation. The figures on top of each column refer to the total number of patients with treatment discontinuation. The figures within the dark columns indicate the number of patients who achieved an SVR despite premature treatment discontinuation. □, Treatment failure; ■, other reasons.

87.5% (7 of 8 patients) in group A and group B slow responder patients with HCV-RNA levels of 6000 IU/mL or greater at week 12 (Figure 5).

Variables Associated With SVR

In the entire population, the presence of advanced fibrosis or cirrhosis (stages 3 or 4), age, BMI, triglyceride

levels, GGT levels, baseline hepatitis C viremia ($P < .001$ each), body weight, glucose levels, ferritin levels ($P < .01$ each), body surface, cholesterol levels, alkaline phosphatase levels, aspartate transaminase levels, and platelets ($P < .05$) were significant predictors of SVR.

Multivariate analysis showed that only GGT level ($P < .001$), age, cholesterol, baseline hepatitis C viremia ($P < .01$), and BMI ($P < .05$) can be considered as significant predictors of SVR.

In group A, younger age, lower weight, BMI, body surface area, lower stage of fibrosis, lower glucose level, GGT level, and baseline HCV-RNA levels were associated with SVR by univariate analysis. In group B, only age, fibrosis stage, GGT level, and baseline HCV-RNA levels were associated with SVR (Table 3). By multivariate analysis, BMI, glucose level, GGT level, and baseline HCV-RNA levels in group A, and only GGT level in group B remained independent predictors for SVR.

The area under the receiver operating characteristic curve was .71 in group A (multivariate prognostic score of BMI, glucose level, GGT level, and baseline viral load cross-validated) and .70 in group B (GGT level only).

Table 2. Virologic Response Rates During Treatment and at the End of Follow-Up Evaluation

| Virologic response (HCV-RNA concentration < 50 IU/mL) | Group A (48-wk treatment) (n = 230) (%) | Group B (72-wk treatment) (n = 225) (%) |
|---|---|---|
| On treatment | | |
| Week 4 | 51 (22%) | 35 (16%) |
| Week 12* | 130 (57%) | 119 (53%) |
| Week 24 | 168 (73%) | 145 (64%) |
| Week 48 | 163 (71%) | 148 (66%) |
| Week 72 | — | 142 (63%) |
| End of follow-up period (SVR) | 121 (53%) | 121 (54%) |

*A $\geq 2 \log_{10}$ decrease in HCV-RNA concentrations at week 12 was achieved in 76% of patients (175 of 230) in group A and 76% of patients (171 of 225) in group B.

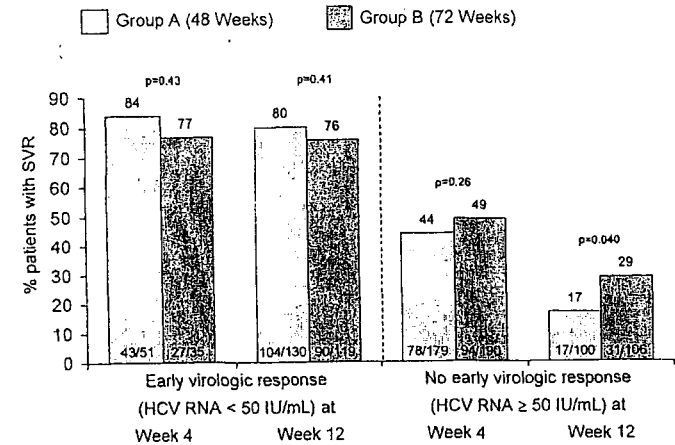


Figure 3. Treatment outcome according to EVR defined as being HCV-RNA negative by qualitative PCR test (detection limit, 50 IU/mL) at week 4 or week 12. SVR rates are shown as a percentage and the number of patients with an SVR in relation to the total number of patients examined is shown at the bottom of each column. □, Group A (48 weeks); ■, group B (72 weeks).

Safety and Treatment Modifications

The type and severity of adverse events occurring during treatment were not statistically different between both groups (data not shown). The frequency of serious

adverse events varied between 11.1% (group B) and 15.6% (group A) ($P =$ not significant). A dose reduction owing to adverse events was necessary in 76 group A patients (total of 85 reductions) and 82 group B patients

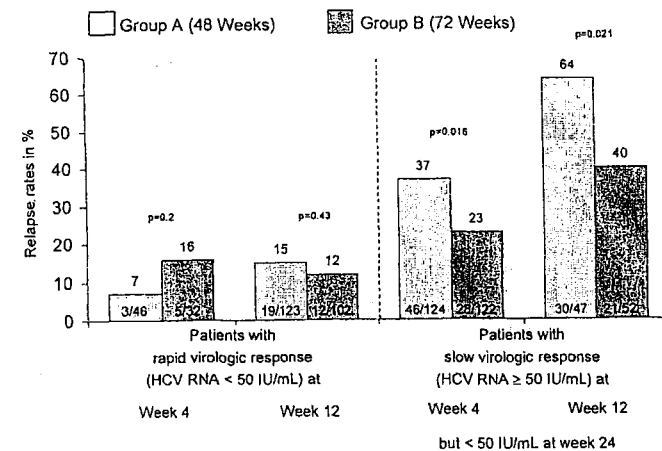


Figure 4. Frequency of virologic relapse rates in group A and B patients with rapid and slow virologic response analyzed at weeks 4 and 12. Relapse rates are shown as a percentage and the number of patients with relapse in relation to the total number of patients examined is shown at the bottom of each column. □, Group A (48 weeks); ■, group B (72 weeks).

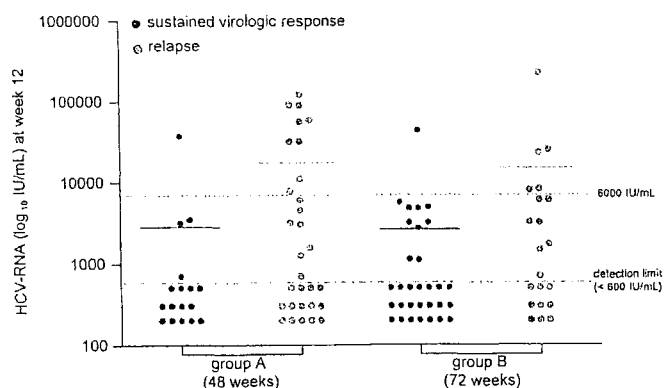


Figure 5. Week 12 individual HCV-RNA levels are presented for each of the 47 and 52 group A and B slow virologic responders (as defined in Figure 4) who achieved either an SVR (black dots) or an end-of-treatment virologic response but subsequently relapsed (grey dots). A reduction in the relapse frequency by extended treatment duration could be shown only for patients who had low-level viremia at week 12. Note that only 1 patient in each group with HCV-RNA levels greater than 6000 IU/mL (dotted line) achieved an SVR. The detection limit of the quantitative HCV-RNA test (ie, <600 IU/mL) also is shown. All dots below the detection limit of 600 IU/mL represent samples that were negative by quantitative PCR but positive by qualitative PCR. •, SVR; ◐, relapse.

(total of 96 reductions) ($P > .05$). In group A, the dose of PEG-IFN- α , ribavirin, or both drugs was reduced in 37 (16%), 13 (6%), and 26 (11%) patients, and in group B in 26 (12%), 23 (10%), and 33 (15%) patients. Figure 6 shows at which time dose reduction was undertaken within each group. In most instances it occurred within the first 20 weeks of treatment (68 of 85 in group A and 68 of 96 in group B). The total frequency of treatment discontinuation was statistically higher in group B as compared with group A (41% vs 24%). A similar number of patients discontinued treatment within the first 44 weeks (54 in group A and 53 in group B), whereas after week 44 only 1 patient in group A but 39 patients in group B discontinued treatment prematurely. Reasons for treatment discontinuation and time to discontinuation are shown in Figure 2.

Discussion

The duration of antiviral therapy is one of the most important factors influencing treatment outcome, especially in HCV genotype 1-infected patients.^{6,11-14} Forty-eight weeks of combination therapy with PEG-IFN- α plus 1000-1200 mg of ribavirin has become the accepted standard of care in type 1-infected patients.

In the current study we investigated whether extension of treatment duration from 48 to 72 weeks is a promising approach to increase SVR rates in the type 1-infected patient population by reducing the relapse

rates. We therefore randomized patients to 48 vs 72 weeks of treatment and analyzed their SVR and relapse rates. Our data allow 2 conclusions. First, prolongation of the therapeutic regimen for up to 72 weeks does not lead to higher SVR rates in the intent-to-treat population, and therefore it is not advisable to extend treatment in the general type 1-infected patient population. Second, identifying patients with and without early virologic response by qualitative PCR test at weeks 4 and 12 facilitates the decision of how long patients should be treated. Patients with early virologic response in whom HCV-RNA levels were less than 50 IU/mL already at weeks 4 or 12 had excellent SVR rates, ranging between 76% and 84% at the end of the follow-up period independently from the treatment period. In contrast, patients who still were HCV-RNA positive at week 12 showed significantly higher SVR rates when treated for 72 weeks instead of 48 weeks (29% vs 17%).

In a second step we analyzed relapse rates with respect to the early response pattern during therapy (ie, rapid or slow virologic response) to define those patients who may benefit most from extended treatment duration. A reduction of relapse rates in relation to the extended 72-week treatment period was observed in patients with slow virologic response, defined as patients who still were HCV-RNA positive at weeks 4 or 12, but negative at week 24. In patients with rapid virologic response, relapse rates were rather low (<16%) and therefore less

Table 3. Comparison of the Demographic, Biochemical, Serologic, Molecular, and Histologic Profiles of the Patients at Baseline With Respect to the Treatment Outcome, Separately for Each Study Arm

| Characteristics | Group A (48 weeks, n = 230) | | Group B (72 weeks, n = 225) | |
|---|-----------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| | No SVR (n = 109) | SVR (n = 121) | No SVR (n = 104) | SVR (n = 121) |
| Sex | $P = .13$ | | $P = .92$ | |
| Male | 55 (50.5) | 73 (60.3) | 56 (53.8) | 66 (54.5) |
| Female | 54 (49.5) | 48 (39.7) | 48 (46.2) | 55 (45.5) |
| Ethnic origin | $P = .31$ | | $P = .70$ | |
| Caucasian | 107 (98.2) | 115 (95.0) | 98 (94.2) | 115 (95.0) |
| Asian | 1 (.9) | 5 (4.1) | 2 (1.9) | 4 (3.3) |
| African American | 1 (.9) | 1 (.8) | 2 (1.9) | 1 (.8) |
| Other | | | 2 (1.9) | 1 (.8) |
| Age, y | $P < .001$ | | $P = .008$ | |
| Mean \pm SD | 45.4 \pm 11.2 | 40.3 \pm 10.8 | 44.9 \pm 10.9 | 40.7 \pm 12.1 |
| Range | 19-66 | 19-68 | 20-70 | 20-70 |
| Height, cm | $P = .167$ | | $P = .732$ | |
| Mean \pm SD | 171.7 \pm 9.8 | 173.5 \pm 10.1 | 172.3 \pm 10.2 | 171.8 \pm 9.2 |
| Range | 146-195 | 147-196 | 148-197 | 143-189 |
| Weight, kg | $P = .003$ | | $P = .397$ | |
| Mean \pm SD | 79.4 \pm 16.1 | 73.5 \pm 13.0 | 76.2 \pm 14.1 | 74.6 \pm 14.5 |
| Range | 51-161 | 42-109 | 48-128 | 39-113 |
| BMI, kg/m ² | $P < .001$ | | $P = .339$ | |
| Mean \pm SD | 26.9 \pm 4.6 | 24.4 \pm 3.7 | 25.6 \pm 3.9 | 25.1 \pm 4.1 |
| Range | 17-47 | 17-36 | 18-37 | 16-37 |
| Body surface, m ² | $P = .032$ | | $P = .369$ | |
| Mean \pm SD | 1.94 \pm .23 | 1.88 \pm .2 | 1.91 \pm .22 | 1.88 \pm .21 |
| Range | 1.5-2.9 | 1.3-2.4 | 1.5-2.6 | 1.3-2.4 |
| Glucose, mmol/L | $P = .001$ | | $P = .382$ | |
| Mean \pm SD | 5.47 \pm 1.07 | 5.03 \pm .99 | 5.72 \pm 2.46 | 5.46 \pm 1.77 |
| Range | 3.8-10.0 | 3.1-9.4 | 3.4-22.4 | 3.5-17.8 |
| ALT levels \times upper limit of normal, IU/L | $P = .194$ | | $P = .301$ | |
| Mean \pm SD | 2.4 \pm 1.59 | 2.75 \pm 1.86 | 2.58 \pm 1.63 | 2.34 \pm 1.4 |
| Range | .7-11.8 | .8-11.6 | .5-8.0 | .4-7.7 |
| GGT levels \times upper limit of normal, IU/L | $P < .001$ | | $P < .001$ | |
| Mean \pm SD | 1.85 \pm 1.59 | 1.34 \pm 1.39 | 2.42 \pm 2.44 | 1.33 \pm 1.7 |
| Range | .3-11.3 | .2-10.2 | .2-13.9 | .2-13.9 |
| HCV genotype | $P = .166$ | | $P = .077$ | |
| Subtype 1b | 80 (73.4) | 75 (62.5) | 66 (63.5) | 66 (54.5) |
| Subtype 1a | 22 (20.2) | 38 (31.7) | 27 (26.0) | 40 (33.1) |
| Subtype 1a/1b | 5 (4.6) | 3 (2.5) | 6 (5.8) | 2 (1.7) |
| Type 1* | 2 (1.8) | 4 (3.3) | 5 (4.8) | 13 (10.7) |
| HCV RNA, log IU/mL | $P = .009$ | | $P = .006$ | |
| Mean \pm SD | 5.88 \pm .46 | 5.7 \pm .56 | 5.85 \pm .46 | 5.66 \pm .55 |
| Range | 3.24-7.24 | 4.12-7.1 | 4.14-7.29 | 3.6-7.39 |
| Fibrosis stage | $P = .022$ | | $P = .007$ | |
| Stages 0-2 | 97 (89.0) | 117 (96.7) | 89 (85.6) | 116 (95.9) |
| Stages 3-4 | 12 (11.0) | 4 (3.3) | 15 (14.4) | 5 (4.1) |

*No subtype was determined.

influenced or not influenced by treatment prolongation. The analysis also revealed that measuring individual HCV-RNA levels at week 12 is a reliable parameter to decide how long patients should be treated. From our data, patients with low-level viremia (<6000 IU/mL) at week 12 had the largest benefit from extended treatment duration. Thus, the data from the present study support the concept that extending the HCV-RNA negative phase by consequent antiviral therapy can decrease relapse rates.^{15,16}

Sanchez-Tapias et al¹⁷ recently presented data from a study that also analyzed the effect of a prolonged treatment period using PEG-IFN- α -2a plus ribavirin in patients without early virologic response at week 4 (HCV-RNA positive by qualitative PCR). They showed that SVR rates were significantly higher in the 72-week group as compared with the 48-week group (45% vs 32%) and that the 72-week treated patients expressed significantly lower relapse rates (13% relapse vs 48% in the 48-week group). These data are basically in accor-

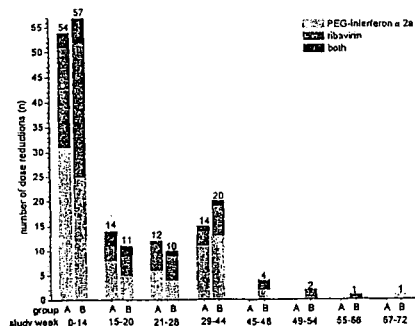


Figure 6. Number of dose reductions of either PEG-IFN- α -2a, ribavirin, or both drugs according to treatment weeks in group A (48 weeks) and B (72 weeks) patients. A total of 85 and 96 dose reductions owing to adverse events had to be undertaken in 76 group A and 82 group B patients ($P > .05$). The figures on top of each column refer to the total number of dose reductions. □, PEG-IFN- α -2a; ▨, ribavirin; ■, both.

dance with the results of our present study and confirm the concept of extending treatment duration in slow virologic responders. However, from our data it can be deduced that the week-12 response might be a better time point from which to select patients for the evaluation of treatment duration because SVR rates were not significantly different in patients who already were HCV-RNA negative at week 4 and those becoming HCV-RNA negative at week 12.

Our study also raises the issue of whether the generally accepted stopping rule for patients with a less than 2 \log_{10} decrease of HCV-RNA level within the initial 12 weeks of therapy should be reconsidered because the high negative predictive value of this stopping rule of 98%–100%^{1,18,19} could be confirmed only for the 48-week treatment group but not for the 72-week group. Only 4% of patients with a less than 2 \log_{10} HCV-RNA decrease treated for 48 weeks achieved an SVR whereas in patients treated for 72 weeks the SVR rates reached 11%. We further could confirm that the previously proposed stopping algorithm based on absolute HCV-RNA levels at week 12 (ie, $<30,000$ IU/mL)²⁰ was highly predictive for nonsustained response in both groups. However, because of the lower ribavirin doses in our study (ie, 800 mg/day) as compared with the previously cited studies (ie, 1000–1200 mg/day) these data must be interpreted with caution. Indeed it has been shown in recent trials of nonresponder patients that ribavirin dose reduction within the first 3 months especially may influence early response rates.²¹

Drusano and Preston²² recently presented a mathematical model to predict whether patients may achieve SVR or suffer from relapse. It was concluded that type 1-infected patients require the continuous absence of detectable HCV RNA in serum for 36 weeks to attain 90% probabilities of an SVR (ie, relapse rate of 10%). We agree only to some extent with this predictive model, realizing that our week-12 rapid virologic responders who were HCV-RNA negative for at least 36 weeks also had low relapse rates ($\leq 15\%$). However, group B late responders who first became HCV-RNA negative at week 24 (ie, who also had undetectable HCV-RNA levels during the last 36 weeks of the total 72-week treatment period) still had relapse rates of 40%, a finding that clearly contradicts the proposed Drusano and Preston²² model. Obviously, the HCV-RNA negative phase required to prevent a relapse must be calculated in a more exponential way and seems to be dependent on how early a patient becomes HCV-RNA negative during treatment.

Multivariate analysis was used to identify prognostic baseline factors in both treatment groups. BMI, glucose, GGT, and baseline HCV-RNA levels proved to be independent predictors for SVR in group A, whereas in group B only the GGT level remained significant. These data confirm previous studies that showed the importance of GGT level in predicting nonresponse to treatment,^{20,23} but also show that at least some negative predictors can be overcome by intensifying the treatment regimen.

We are aware that our study has some shortcomings. First, the ribavirin dose of 800 mg/day used in this trial was lower than the 1000/1200 mg/day dosage now recommended for HCV type 1-infected patients. In the Materials and Methods section we summarized the arguments for our decision. It is of interest that the SVR rates observed in both groups were quite similar to those observed in other studies in which patients received ribavirin at higher doses.^{5,6} Second, the study was not blinded (ie, a placebo was administered to group A for weeks 49–72). Reflecting the different on-treatment discontinuation rate (for any reason) between both groups (24% in group A as compared with 41% in group B) one plausible explanation could be that more patients in group B than in group A failed to tolerate the long treatment period. From our experience, however, we believe that one can convince patients to accept the longer treatment period of 72 weeks by carefully explaining to them that extension of therapy ultimately will increase their chance to achieve an SVR.

From a per-protocol analysis, by including only the patients who received at least 80% of the PEG-IFN-

alpha-2a and ribavirin dose and who completed the planned (± 4 weeks) treatment and follow-up period, a 10% difference in SVR rate in favor of group B became evident (68%; 95% CI, 60.6–76.2 [93 of 136] vs 78%; 95% CI, 69.2–86.1 [73 of 94] in group A vs group B; $P = .12$, data not shown).

In conclusion, the present study supports the concept that extension of treatment duration can reduce relapse rates only for a limited proportion of type 1-infected patients (about 20%, ie, slow virologic responder). Individual tailoring of treatment duration may be one option in the future to reduce relapse rates in HCV type 1-infected patients.

Appendix

In addition to the authors, members of the study group who participated in this study included the following: T. Kaul, C. Schernick, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; B. Kronenberger, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; H. Hinrichsen, Klinikum der Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Germany; T. Kohnle, D. Häussinger, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany; K. Wursthorn, J. Petersen, Medizinische Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg, Germany; U. Töx, Medizinische Universitätsklinik IV, Köln, Germany; T. Peters, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Germany; R. Zachoval, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany; R. Schlottmann, Medizinische Universitätsklinik St. Josef's Hospital, Bochum, Germany; S. Engler, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany; P. Langmann, M. Zilly, Klinikum der Universität Würzburg, Würzburg, Germany; F. Gruenhege, Medizinische Universitätsklinik II, Bonn, Germany; H. Weidenbach, Medizinische Universitätsklinik, Ulm, Germany; H. Porst, Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; R. Baumgarten, R. Binus, Krankenhaus Prenzlauer Berg, Berlin, Germany; G. Ramadori, Medizinische Universitätsklinik Göttingen, Germany; B. R. Ruf, M. Wiese, Klinikum St. Georg, Leipzig, Germany; G. Gerken, Medizinische Universitätsklinik Essen, Essen, Germany; B. Klapperich, Roche, Grenzach, Germany; T. Deller, A. Schlauderaff, Chiltern International GmbH, Frankfurt, Germany.

References

- Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351–355.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):9–16.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958–965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL, Häussinger D, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- Zeuzem S, Feinmann SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, O'Grady J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–1672.
- Hadziyannis S, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcelin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha-2a plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;40:346–355.
- Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goester T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993–999.
- Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004;140:370–381.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Davidson M, Wiley TE, Mika BP, Perelson AS, Layden TJ. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000;182: 28–35.
- Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM, Vidau M, Chapat JC. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457–1462.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485–1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Iden G, Baln V, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426–1432.
- Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carenzi S, Smedile A, Cariti G, Andreoni M, Orsi PG, Bigliano A, Tabone M, Roffi L, Croce G, Manca A, Tappero G, Ciccone G, Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002;36:959–966.
- Buti M, Valdez A, Sanchez-Avila F, Esteban R, Lurie V. Extending combination therapy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology* 2003;37:1226–1227.
- Brouwer JT, Nevens F, Bekkering FC, Bourgeois N, Van Vlierberghs H, Weegink CJ, Lefebvre V, Van Hattum J, Hention J, Delwaide J, Hansen BE, Schalm SW, for the Benelux Study Group. On Treatment of Chronic Hepatitis C. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C. A Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol* 2004;40:689–695.
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Moreno R, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Perez R,

- Suarez MJ, Planas R, Sola R, Garcia-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Berenguer J, Montoro M, Del Olmo J, Lopez G, Tome S, Casanovas T, Castellanos G, Castro A. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomized, multicenter teraviv-4 study. AASLD abstract. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):218A.
18. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, Prummer O, Herrmann G, Roth WK. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-1156.
19. Davis GL, Wong JB, McHutchison J, Manns M, Harvey J, Aibrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
20. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.
21. Lee JS, Hu S, Lopez-Talavera JC. Ribavirin (RBV) dose reduction in patients with HCV genotype 1 infection receiving combination treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus RBV (Copegus) (abstr). *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):335A.
22. Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2004;189:964-970.
23. Welch V, Herrmann E, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Klinker H, Spengler U, Bergk A, Wiedenmann B, Zeuzem S, Berg T. Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) is the most reliable predictive single parameter for treatment outcome in HCV type 1-infected patients. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):333A.

Received June 6, 2005. Accepted January 4, 2006.

Address requests for reprints to: Thomas Berg, MD, Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. e-mail: thomas.berg@charite.de; fax: (49) 30-450-553903.

Presented in part at the 54th and 55th Annual Meetings of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 24-28, 2003, and October 29-November 2, 2004, Boston, Massachusetts.

Supported by an unrestricted research grant from Hoffmann-La Roche, Grenzach, Germany, and by the German Competence Network for Viral Hepatitis (Kompetenznetz Hepatitis, Hep-Net), funded by the German Ministry of Education and Research (BMBF), Grant no. 01 KI 0102. Also supported by the Vigilance against Viral Resistance (VIRGIL) European Network of Excellence Combating Viral Resistance to Treatments (T.B., G.R.P., and S.Z.).

平成20年6月20日

肝炎研究7カ年戦略

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和38年度）として開始され、非A非B型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。
- ウイルス肝炎は、国内最大の感染症であり、感染した状態を放置すると重篤な病態を招く疾患である。平成19年11月に与党肝炎対策プロジェクトチーム（座長：川崎二郎衆議院議員）において、「新しい肝炎総合対策の推進について」が取りまとめられ、その中で「研究の促進」が指摘された。
また、肝炎患者団体や薬害肝炎原告団を始め、多くの患者関係者や国民から、肝炎に対する治療成績の向上に向けた取組を期待する声が上がられた。
- こうした動きを受けて、国内の肝炎研究の専門家が集まり、ここに肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめた。厚生労働省としてはこれを受けて、本年度から7年間で、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に全力で取り組むべきである。

1. 研究の現状及び課題

- (1) 臨床研究
 - ① B型肝炎

インターフェロンによる治療効果（臨床的治癒率）は約30%であり、臨床的治癒に至らない多くの症例では、ウイルス増殖抑制目的の逆転写酵素阻害剤の継続投与に依存している。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、高率でウイルスの遺伝子変異（変異株）が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法において、難治症例である1b型の高ウイルス量症例以外では、90%近くの根治率となっている。

しかしながら、1b型の高ウイルス量症例の根治率に関しては、依然として50%程度にとどまり、特に高齢の女性への治療効果は男性に比して有意に低率で、またインターフェロンに対する副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、血小板減少状態にある患者に対して脾臓摘出手術を行い、さらにインターフェロンを投与することにより、一部の症例において、著効を得ている。

ただし、非代償性肝硬変に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約25～30%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイルス

増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウスを世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの増殖阻止の機序を解明し、C型肝炎ワクチン開発の基礎を確立するなど、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

しかし、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程や抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性化など、そのメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 7カ年戦略について

(1) 今後の研究における方向性

① 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、臨床的治癒率の改善を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、次世代的なインターフェロンの治療法による根治率の改善やより副作用の少ない治療薬・治療法の開発を目指した研究を行う。

肝硬変については、肝線維化機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、がんの診断マーカーや最新の画像機器を用いた超早期発見技術の開発や新規治療法の開発に関する研究を行う。

② 基礎研究

安定したウイルス培養系及び感染モデル動物を用いた研究を推進して、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、さらにウイルス感染に関わる宿主因子に関する研究を進める。

さらに肝炎ウイルスに関する基礎研究及び疫学研究から得られる研究情報を統合し、肝炎の研究及び臨床などに有用なデータベースを構築する。

③ 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための

全国規模でかつ継続的な研究を行う。

④ 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、検診、予防や医療体制等に関する研究を行う。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

(2) 今後期待される新たな研究課題

① 臨床研究

(i) B型肝炎

- B型肝炎における最新のインターフェロン治療（ペグインターフェロン、長期間投与、逆転写酵素阻害剤の投与終了を目指した新規治療法等）の開発に関する研究
- 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- B型肝炎ジェノタイプ別に応じたインターフェロン及び逆転写酵素阻害剤の投与規準の標準化に関する研究

(ii) C型肝炎

- C型肝炎における免疫賦活作用の増強（樹状細胞における Toll-Like Receptor アゴニストなど）を治療に応用した研究
- C型肝炎に対する薬物以外の方法を用いた新規治療の適正化に関する研究（血液浄化など）
- C型肝炎におけるインターフェロンの副作用発現の低減を目指す研究（アデノシン三リン酸製剤、部分的脾動脈塞栓術、脾臓摘出手術、肝臓への DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）確立など）
- C型肝炎に対する抗原虫薬（Nitazoxanide など）の効果に関する研究

(iii) 肝硬変

- ヒト iPS 細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）などを利用した肝再生及び肝臓機能回復に資する研究
- 肝硬変からの発がん予防を念頭にいた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究

(iv) 肝がん

- 放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究
- 肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

② 基礎研究

- ヒト iPS 細胞を利用した肝炎ウイルス研究
- 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究
- C型肝炎に対する治療的ワクチンの開発に関する研究
- 機能性食品によるウイルス性肝炎の病態の改善に関する研究

③ 疫学研究

- 肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

④ 行政研究

- 肝炎診療における専門医と一般医の連携に関する地域ごとの取組に関する研究

(3) 今後も継続して取り組み、早急に成果を得るための研究課題

① 臨床研究

(i) B型肝炎

- ジェノタイプA型のB型肝炎ウイルス感染の慢性化の予防に関する研究
- 免疫抑制・化学療法中に再活性化するB型肝炎の治療に関する研究

(ii) C型肝炎

- C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法（ペグインターフェロン、サイクロスポリンA併用療法など）に関する研究
- ペグインターフェロン、リバビリン、プロテアーゼ阻害剤による3剤併用療法の評価研究
- C型肝炎ウイルス遺伝子の非翻訳領域を標的とした新規薬剤の開発研究
- C型肝炎に対するウイルス選択的抗ウイルス剤（プロテアーゼ阻害剤・ポリメラーゼ阻害剤など）の評価に関する研究
- ウイルス肝炎において、最新の治療法（治療薬、治療期間など）の標準化に関する臨床研究
- C型肝炎において宿主因子の強化に関する研究

- C型肝炎キャリア未治療例への対応に関する研究
- 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究

(iii) 肝硬変

- 肝線維化の抑制に結びつく新規治療法に関する研究
- ジェノミクス解析により得られた肝臓の線維化抑止につながる分子標的治療薬の創薬を考慮した臨床研究
- 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

(iv) 肝がん

- 肝がん早期発見のための新規がん診断マーカーの開発に関する研究
- 肝がんにおける新規画像診断（造影腹部エコー検査、RVSなど）に関する研究
- ジェノミクス解析により肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子異常）の同定、分子標的治療薬の新規開発・テーラーメイド治療に関する研究
- 肝がん根治治療後の再発抑制に関する研究
- 肝がんにおける新規抗がん剤（血管新生阻害薬等の分子標的薬）の開発に関する研究
- 新規抗がん剤の評価と適正な患者対象の選択や使用方法に関する研究
- 肝がんに対する陽子線・炭素線治療に関する研究
- 肝臓の栄養代謝が及ぼす発がん抑止に関する研究

② 基礎研究

- 肝炎ウイルス培養系を用いたウイルス生活環の解析と新たな治療標的の同定に関する研究
- 新規抗ウイルス薬の開発、既存薬剤のスクリーニングに関する研究
- ヒト肝細胞キメラマウスを利用したC型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構に関する研究
- ウイルスレセプターを活用し、感染初期過程を標的とする新規治療法の開発に関する研究
- 感染予防のC型肝炎ワクチン及び免疫グロブリンによる感染阻止に関する研究
- 薬剤耐性B型肝炎ウイルスの解明に関する研究
- C型肝炎における酸化ストレスの意義に関する研究
- C型肝炎における線維化と脂肪化の関係に関する研究
- 肝発がんとインスリン抵抗性の関係に関する研究
- ウイルス性肝炎に関わるウイルス側因子、病態に応じた宿主因子も含めた情報のデータベース構築に関する研究

③ 疫学研究

- B型肝炎ジェノタイプAの感染様式及び地理的分布に関する研究
- 近未来のウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

④ 行政研究

- ウイルス肝炎未検査例への対策（検診のあり方）に関する研究
- 海外渡航者の予防対策等に関する研究
- 本邦における適切なウイルス肝炎検診、肝疾患の診療が受けられる体制の確立（均てん化）に関する研究
- 肝炎ウイルスを対象とした研究情報のデータベース構築に関する研究
- B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究
- 医療行為に伴う肝炎ウイルスの新規感染防止に関する研究

(4) 戦略の目標

以上の研究結果から、今後7年間（平成20年度～平成26年度）で、いまだ解明されていない肝炎等本態解明に迫り、さらに肝がんにおけるがん診断マーカーや画像診断等新たな肝疾患の検査法の開発や、新規治療法の開発等を行い、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- ① B型肝炎の臨床的治癒率を現状の約30%から約40%まで改善、
- ② C型肝炎（1b高ウイルス型）の根治率を現状の約50%から約70%まで改善、
- ③ 非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- ④ 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

3. 上記研究を進めるための基盤整備

- (1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた計17の新規課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

4. 戦略の評価と見直し

本戦略は、本年度から7年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を3年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

用語集

- ※1 インターフェロン：抗ウイルス効果を有する生理活性物質であり、体内で生成されるもの。これが肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることが判明し、同様の作用を有する薬剤が開発された。
- ※2 逆転写酵素阻害剤：ウイルスRNAをサイクリックDNAに転写するウイルス増殖のための過程(=逆転写)等を阻止することによって、ウイルスの増殖を抑制する薬剤。ラミブジンなどに代表される核酸アナログ製剤がある。
- ※3 ペグインターフェロン：インターフェロンの抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※4 リバビリン：インターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。
- ※5 1b型：C型肝炎遺伝子型の一つ、日本人の感染者患者の約70%がこの型のウイルスに感染しているという最多の遺伝子型。
- ※6 非代償性肝硬変：自覚症状がないとされる代償性肝硬変と比較し、病状が進行し、横断・腹水出現や食道静脈瘤の破裂等、有症状化する時期の肝硬変のこと。
- ※7 肝底療法：肝炎等における炎症を抑える対症療法。
- ※8 ラジオ波焼灼療法：局所温熱療法の一つ。腹部エコー検査等による観察下において、高周波であるラジオ波を利用した限局的な発熱作用を利用し病変の焼灼を行う治療法。
- ※9 ヒト肝細胞キメラマウス：ヒト肝細胞を移植し、動物モデルとして開発されたマウス。
- ※10 肝線維化：肝炎に伴う肝細胞脱落部に線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※11 宿主因子：疾病等に関する動物やヒト側の要因のこと。
- ※12 ジェノタイプ：遺伝子型。
- ※13 樹状細胞：インターフェロン産生等を惹起する免疫細胞。
- ※14 アゴニスト：生体内の受容体分子に結合するなどして、ホルモン様の作用を発する物質。
- ※15 アデノシン三リン酸製剤：慢性肝疾患における肝機能の改善作用などを有する薬剤。
- ※16 部分的脾動脈塞栓術：細長い医療用の管であるカテーテルを血管内で使用し、脾臓に至る動脈を選択的に栓塞する。結果として、脾血流が部分的に途絶することで脾臓の機能低下を図る(この結果肝硬変患者等で血小板数等の改善が見られる場合がある)。
- ※17 DDS(ドラッグ・デリバリー・システム)＝「薬物送達システム」、若しくは「薬物輸送システム」：。目標とする患部に、薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術。薬剤を膜等で包み、途中で分解されないようにしながら、患部に到達させ、そこで薬剤を放出させる。治療効果は高く、副作用軽減が期待される。
- ※18 原虫：真核単細胞の動物性の微生物。狭義では寄生性があり、病原性を有するものを指す。
- ※19 Nitazoxanide：ニタゾキサニド(商品名はアニア)。原虫であるクリプトスポリジウム症の治療薬。
- ※20 iPS細胞：人工多能性幹細胞。高い増殖能と様々な細胞へと分化できる能力を持つ細胞。
- ※21 幹細胞：Stem-cell(ステムセル)。ある細胞に変化するという指示を受けると特定の細胞に変身(=分化)する能力を有する細胞。また、変化を遂げる前の未分化の状態でも長期間にわたって自らを複製、再生する能力も備えている細胞。
- ※22 肝細胞増殖因子(HGF)：肝臓の再生を促す物質。

- ※23 サイクロスポリンA：免疫抑制剤の一種。C型肝炎ウイルスにおいてウイルス複製の阻害作用を有する。
- ※24 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスRNAを適切な部分で切断し、ウイルス増殖に寄与しているタンパク（プロテアーゼ等）の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※25 非翻訳領域：メッセンジャーRNAのうち、タンパク質情報を有さない領域。
- ※26 ポリメラーゼ阻害剤：ウイルスRNAの転写というウイルス増殖に必要なタンパク（＝ポリメラーゼ）の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※27 ジェノミクス解析：新規治療薬の開発を考慮した患者遺伝子と疾患とを関連づける解析。
- ※28 分子標的治療薬：細胞増殖に関わる分子を阻害する治療薬。
- ※29 造影腹部エコー：画像上、病変部を明確化した上で行う腹部エコー（超音波）検査。
- ※30 RVS (Real-time Virtual Sonography)：腹部CT検査と同期・同断面表示を可能とした腹部エコー検査の画像診断技術。肝がんのラジオ波焼灼療法等に利用できる。
- ※31 がん遺伝子：外科的に切除されたがん部から抽出されたDNA。（その異常を評価することから新規治療薬の開発につなげる）
- ※32 テーラーメイド治療：個人のタイプ（例えば遺伝子型）に応じて最適な医療を提供する治療。
- ※33 血管新生阻害薬：新生血管による腫瘍への酸素と栄養の供給を阻止し、腫瘍を兵糧攻めにする治療薬。
- ※34 陽子線：放射線の一種。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※35 炭素線：放射線の一種（陽子線より粒子が重い）。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※36 ウイルスレセプター：ウイルス感染を起こす際の生体側分子。
- ※37 免疫グロブリン：抗原と結合する抗体として働くタンパク質の総称であり、複数の分子種がある。
- ※38 酸化ストレス：体内で生成する活性酸素などにより細胞質や細胞核が障害される状態。病気の進展や発がんに関係する。
- ※39 インスリン抵抗性：血糖値を低下させるためのインスリンは多量に放出されているが、その作用が阻害されている状態。
- ※40 Child-Pugh C：進行した非代償性肝硬変。

平成21年度厚生労働科学研究費 補助金公募要項(案)

肝炎等克服緊急対策研究事業部分抜粋

(3) 肝炎等克服緊急対策研究事業

<事業概要>

ウイルス性肝炎の患者及び無症状の持続感染者は、感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行する。我が国における感染者は、B型肝炎キャリアが110万人から140万人、C型肝炎キャリアが150万人から190万人存在すると推計されており、感染者数としては国内最大の感染症である。また、近年、肝炎に対する国民の関心は高まり、与党肝炎対策プロジェクトチームの提言においても、研究事業の推進が指摘されたところである。

これを受けて平成20年6月に立ち上げた国内の肝炎研究の専門家による肝炎治療戦略会議の中で、肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめたところである。この戦略に沿って肝炎に関する臨床、基礎、社会医学、疫学研究において新たな研究課題を設定し、肝炎ウイルスの持続感染機構の解明や肝疾患における病態の予防及び新規治療法の開発等の研究を推進させる。

<新規課題採択方針>

肝炎ウイルス等について、その病態や感染機構の解明を進めるとともに、肝炎、肝がん等の肝疾患予防、診断及び治療法等に資する研究

研究費の規模：1課題当たり24,000～120,000千円程度（1年当たりの研究費）

（ただし、「若手育成型」については、5,000～15,000千円程度）

研究期間：1～3年

新規採択予定課題数：20課題程度、うち「若手育成型」については3課題程度

※各研究課題について原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の選択をすることがある。

若手育成型の応募対象

平成21年4月1日現在で満〇〇歳以下の者(昭和〇〇年4月2日以降に生まれた者に限る。)

※新規採択時のみ本条件を適用する。

※満年齢の算定は誕生日の前日に1歳加算する方法とする。

※産前・産後休業及び育児休業を取った者は、その日数を応募資格の制限日に加算することができる。

<公募研究課題>

【一般公募型】

(1) B型肝炎に関する臨床研究分野

○B型肝炎における新規治療法に関する研究

(21280101)

(留意点)

課題採択にあたっては、ペグインターフェロンの使用やインターフェロンの長期投与に関する研究、逆転写酵素阻害剤の投与終了を目指した新規治療法に関する研究を優先する。

○B型肝炎難治症例の治療に関する研究 (21280201)
(留意点)

課題採択にあたっては、薬剤耐性ウイルスに対する新規逆転写酵素阻害剤を用いた治療、免疫抑制・化学療法中に再活性化するB型肝炎の治療に関する研究を優先する。

○B型肝炎のジェノタイプに応じた治療に関する研究 (21280301)
(留意点)

課題採択にあたっては、B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防、ジェノタイプB型C型それぞれに対する治療の標準化に資する研究を優先する。

(2) C型肝炎に関する臨床研究分野

○C型肝炎における新規治療法に関する研究 (21280401)
(留意点)

課題採択にあたっては、サイクロスポリン及びその誘導体を用いた治療に関する研究、免疫賦活作用の増強を治療に応用した研究、抗寄生虫薬(Nitazoxanideなど)を用いた治療、薬物以外の方法(血液浄化、機能性食品など)を用いた新規治療に関する研究を優先する。

○C型肝炎難治症例の治療に関する研究 (21280501)
(留意点)

課題採択にあたっては、インターフェロン難治例(無効例、再燃例)に対する多剤併用療法(プロテアーゼ阻害剤など)、肝移植後のC型肝炎再発に対する治療に関する研究、C型肝炎においてゲノムワイドでの宿主因子の解明と強化に関する研究を優先する。

○C型肝炎治療における副作用発現の低減を目指す研究 (21280601)
(留意点)

課題採択にあたっては、アデノシン三リン酸製剤を用いた治療に関する研究、部分的脾動脈塞栓術、脾臓摘出手術に関する研究、肝臓へのDDS(ドラッグ・デリバリー・システム)確立に関する研究、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法中における抑うつ状態に関する中枢神経機能の変化とその対策に関する研究、インターフェロンの少量長

期投与による治療効果に関する研究を優先する。

(3) 肝硬変及び肝がんに関する臨床研究分野

○肝硬変からの発がん予防を目的とした治療法に関する研究 (21280701)
(留意点)

課題採択にあたっては、がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法に関する研究を優先する。

(4) 肝炎に関する基礎研究分野

○肝炎患細胞モデルの開発に関する研究 (21280801)
(留意点)

課題採択にあたっては、iPS細胞を用いた細胞リプログラミング技術等を利用した細胞モデルの開発により、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、ウイルス感染に関わる宿主要因に関する研究の推進に資する研究を優先する。

○肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究 (21280901)
(留意点)

課題採択にあたっては、肝がんの発生、進展における肝炎ウイルス蛋白質の役割に関する研究等を優先する。

○ウイルス性肝炎に対する治療的ワクチンの開発に関する研究 (21281001)
(留意点)

課題採択にあたっては、慢性ウイルス性肝炎に対する細胞性免疫不活化ワクチンの開発及び実用化に関する研究を優先する。

○肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究 (21281101)
(留意点)

課題採択にあたっては、肝炎ウイルス感染による代謝・免疫系異常の発生機序、代謝・免疫系病変とウイルス性肝炎との相互作用の解明に関する研究を優先する。

○経口感染によるウイルス性肝炎に関する研究 (21281201)
(留意点)

課題採択にあたっては、A型、E型、その他原因不明のウイルス性肝炎の感染防止、診断、治療に関する研究を優先する。

(5) 肝炎に関する社会医学的研究分野

○肝炎ウイルス検診と治療支援施策の効果的な実施に関する研究 (21281301)

(留意点)

課題採択にあたっては、肝炎診療における専門医と一般医の連携に関する地域ごとの取組状況の把握、及び地域による偏在の解消等制度の効果的な実施による患者等のQOLの向上に資する研究を優先する。

(6) 肝炎に関する疫学的研究

○肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究 (21281401)

(留意点)

肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査に関し、今後の研究及び行政施策の推進に資する全国規模のデータベースの構築に関する研究を優先する。

○ウイルス性肝炎の母子間感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究

(21281501)

(留意点)

課題採択にあたっては、政府の母子感染予防事業及び医療水準の向上、社会環境の変化等によりその背景が近年大きく変化していることを踏まえ、我が国における肝炎ウイルスの母子間感染の実態を把握し、B型肝炎ワクチン等のワクチン戦略の再構築に資する研究を優先する。

(7) 肝再生に関する研究分野

○肝再生及び肝機能の維持回復に関する研究 (21281601)

(留意点)

課題採択にあたっては、ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子(HGF)等を利用した研究、肝線維化の抑制に結びつく新規治療法に関する研究、肝線維化の非観血的な検査法に関する研究を優先する。

(8) 肝がんの新規治療に関する研究分野

○肝がんに対する新規治療法に関する研究 (21281701)

(留意点)

課題採択にあたっては、化学療法と外科的療法、放射線療法や免疫療法を組み合わせた集学的治療に関する研究、肝がんに対する陽子線・炭素線治療に関する研究、肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究、新規抗がん剤の評価と適正な患者対象の

選択や使用法に関する研究を優先する。

【若手育成型】

○肝炎研究の分野に新たに参画する研究者を促進し、社会的にも重要な肝炎に関する各種研究の推進を図ることを目的とする研究 (21281801)

(留意点)

課題採択にあたっては、近未来のウイルス性肝炎患者数の動向予測に関する研究、海外渡航者の予防対策等、B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究、医療行為等に伴う肝炎ウイルスの新規感染防止に関する研究等社会医学、疫学研究分野の研究について優先的に採択する。

<研究計画書を作成する際の留意点>

目標を明確にするため、研究計画書の「9. 期待される成果」に、当該研究により期待される科学的成果及び当該成果によりもたらされる学術的・社会的・経済的メリットを具体的に記載すること。また、「10. 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、実際の医療等への応用に至る工程を含めた研究全体の具体的なロードマップを示した資料を添付すること(様式自由)。

なお、研究課題の採択にあたっては、これらの記載事項を重視するとともに、中間評価及び事後評価においては、研究計画の達成度を厳格に評価する。その達成度(未達成の場合にはその理由、計画の練り直し案)如何によっては、研究の継続が不可となる場合もあり得ることに留意すること。

平成20年度肝炎インターフェロン治療受給者証交付申請件数等調 (第1四半期分)

| No. | 都道府県名 | 4月 | | 5月 | | 6月 | | 合計 | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | | 申請件数 | 交付件数 | 申請件数 | 交付件数 | 申請件数 | 交付件数 | 申請件数 | 交付件数 |
| 1 | 北海道 | 93 | 0 | 80 | 0 | 613 | 0 | 786 | 0 |
| 2 | 青森県 | 0 | 0 | 34 | 0 | 141 | 0 | 175 | 0 |
| 3 | 岩手県 | 51 | 0 | 40 | 42 | 42 | 72 | 133 | 114 |
| 4 | 宮城県 | 172 | 0 | 79 | 91 | 82 | 129 | 333 | 220 |
| 5 | 秋田県 | 139 | 25 | 58 | 114 | 64 | 100 | 261 | 239 |
| 6 | 山形県 | 0 | 0 | 23 | 0 | 105 | 93 | 128 | 93 |
| 7 | 福島県 | 106 | 0 | 94 | 97 | 88 | 89 | 288 | 186 |
| 8 | 茨城県 | 65 | 5 | 141 | 68 | 191 | 136 | 397 | 209 |
| 9 | 栃木県 | 0 | 0 | 83 | 0 | 153 | 53 | 236 | 53 |
| 10 | 群馬県 | 0 | 0 | 26 | 26 | 202 | 202 | 228 | 228 |
| 11 | 埼玉県 | 260 | 0 | 399 | 246 | 249 | 391 | 908 | 637 |
| 12 | 千葉県 | 367 | 362 | 221 | 220 | 162 | 162 | 750 | 744 |
| 13 | 東京都 | 98 | 0 | 95 | 0 | 177 | 328 | 370 | 328 |
| 14 | 神奈川県 | 363 | 361 | 411 | 399 | 280 | 257 | 1,054 | 1,017 |
| 15 | 新潟県 | 143 | 0 | 87 | 114 | 57 | 115 | 287 | 229 |
| 16 | 富山県 | 65 | 0 | 50 | 63 | 57 | 51 | 172 | 114 |
| 17 | 石川県 | 77 | 0 | 115 | 92 | 77 | 127 | 269 | 219 |
| 18 | 福井県 | 101 | 50 | 43 | 31 | 18 | 38 | 162 | 119 |
| 19 | 山梨県 | 22 | 12 | 60 | 60 | 68 | 73 | 150 | 145 |
| 20 | 長野県 | 39 | 0 | 33 | 36 | 31 | 30 | 103 | 66 |
| 21 | 岐阜県 | 116 | 0 | 68 | 112 | 89 | 60 | 273 | 172 |
| 22 | 静岡県 | 260 | 0 | 149 | 0 | 177 | 126 | 586 | 126 |
| 23 | 愛知県 | 224 | 0 | 354 | 207 | 348 | 317 | 926 | 524 |
| 24 | 三重県 | 111 | 106 | 146 | 138 | 83 | 83 | 340 | 327 |
| 25 | 滋賀県 | 33 | 0 | 77 | 0 | 71 | 97 | 181 | 97 |
| 26 | 京都府 | 0 | 0 | 88 | 81 | 211 | 203 | 299 | 284 |
| 27 | 大阪府 | 531 | 0 | 638 | 0 | 507 | 923 | 1,676 | 923 |
| 28 | 兵庫県 | 0 | 0 | 75 | 74 | 440 | 429 | 515 | 503 |
| 29 | 奈良県 | 70 | 68 | 117 | 118 | 90 | 91 | 277 | 277 |
| 30 | 和歌山県 | 176 | 0 | 68 | 241 | 59 | 60 | 303 | 301 |
| 31 | 鳥取県 | 0 | 0 | 36 | 35 | 42 | 43 | 78 | 78 |
| 32 | 島根県 | 78 | 58 | 74 | 51 | 49 | 38 | 201 | 147 |
| 33 | 岡山県 | 84 | 83 | 159 | 150 | 125 | 126 | 368 | 359 |
| 34 | 広島県 | 389 | 0 | 187 | 399 | 167 | 198 | 743 | 597 |
| 35 | 山口県 | 146 | 0 | 120 | 128 | 82 | 128 | 348 | 256 |
| 36 | 徳島県 | 92 | 89 | 55 | 54 | 27 | 27 | 174 | 170 |
| 37 | 香川県 | 81 | 26 | 63 | 66 | 70 | 70 | 214 | 162 |
| 38 | 愛媛県 | 0 | 0 | 183 | 173 | 62 | 61 | 245 | 234 |
| 39 | 高知県 | 0 | 0 | 41 | 35 | 120 | 107 | 161 | 142 |
| 40 | 福岡県 | 496 | 0 | 421 | 0 | 408 | 0 | 1,325 | 0 |
| 41 | 佐賀県 | 78 | 68 | 115 | 110 | 117 | 121 | 310 | 299 |
| 42 | 長崎県 | 44 | 0 | 51 | 45 | 75 | 71 | 170 | 116 |
| 43 | 熊本県 | 27 | 0 | 149 | 0 | 125 | 175 | 301 | 175 |
| 44 | 大分県 | 75 | 71 | 71 | 71 | 73 | 67 | 219 | 209 |
| 45 | 宮崎県 | 73 | 72 | 70 | 71 | 72 | 71 | 215 | 214 |
| 46 | 鹿児島県 | 26 | 0 | 171 | 39 | 147 | 141 | 344 | 180 |
| 47 | 沖縄県 | 29 | 0 | 44 | 25 | 28 | 46 | 101 | 71 |
| 合計 | | 5,400 | 1,456 | 5,962 | 4,122 | 6,721 | 6,325 | 18,083 | 11,903 |

(注) 1. 一部の自治体で4月の申請件数が0件となっているのは、受付を5月に開始しているためである。
2. 一部の自治体で交付件数が0件となっているのは、受給者証の交付が翌月以降に行われているためである。
3. 月ごとの申請件数と交付件数については、各自治体における認定協議会の開催時期等が異なるため、必ずしも対応していない。
4. 申請件数等は、国の制度による実績の数値であり、自治体単独事業による数値は含まれていない。

インターフェロン医療費助成の実績について

平成20年度肝炎インターフェロン治療受給者証交付者数調(階層区分別)

| 階層区分 | | 4月 | 5月 | 6月 | 計 |
|------|------|-------|-------|-------|-------|
| A | 受給者数 | 664 | 1,864 | 3,096 | 5,624 |
| | シェア | 45.60 | 45.22 | 48.95 | 47.25 |
| B | 受給者数 | 513 | 1,442 | 2,203 | 4,158 |
| | シェア | 35.23 | 34.98 | 34.83 | 34.93 |
| C | 受給者数 | 279 | 816 | 1,026 | 2,121 |
| | シェア | 19.16 | 19.80 | 16.22 | 17.82 |

(注) 階層区分(国制度)は、それぞれ以下のとおり。

1. Aは、世帯当たり市町村民税(所得割)課税年額が65,000円未満の者で、自己負担限度額(月額)は10,000円。
2. Bは、世帯当たり市町村民税(所得割)課税年額65,000円以上235,000円未満の者で、自己負担限度額(月額)は30,000円。
3. Cは、世帯当たり市町村民税(所得割)課税年額235,000円以上の者で、自己負担限度額(月額)は50,000円。