

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460994

研究課題名(和文) C型肝炎の新規薬剤に対する耐性変異ウイルスの存在頻度と治療効果との関連について

研究課題名(英文) The relationship between the efficacy and the prevalence of the mutant virus for the novel anti-viral drugs for hepatitis C

研究代表者

平松 直樹(hiramatsu, naoki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30362700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：テラプレビル併用療法の非著効例に対して、シメプレビル併用療法を施行したC型肝炎21例を対象とし、有用性と著効に寄与する因子ならびにUltra-deep sequenceを用いて薬剤耐性変異について検討した。著効率は50%であった。著効に寄与する因子は、前治療ペグインターフェロン・リバビリン療法の再燃例のみであった。シメプレビル療法開始時にテラプレビル関連変異を認めた症例は29%であったが、両者の交叉耐性変異を認めたのは1例のみであり、この症例は著効となった。以上より、テラプレビルの交叉耐性変異はシメプレビルの治療効果に影響を与えず、耐性変異の影響は軽微であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Factors associated with the treatment effect, including RAVs in the NS3 region, were examined in 21 patients with genotype 1b HCV infection who were treated with SMV-based therapy after failure of TVR-based therapy. The SVR rate was 50% (10/20, PPS). Ultra-deep sequencing at the start of SMV-based therapy revealed that TVR-resistant variants were detected in 6 patients (29%), and no variants at position 168 were observed. Cross-resistant variants between TVR and SMV were detected in only one patient (SVR). Higher SVRs for SMV-based therapy were attained in relapsers to prior Peg-IFN plus RBV therapy (relapsers 100% vs non-responders 20%,  $p = 0.007$ ). In this study, ultra-deep sequencing analysis revealed that TVR and/or SMV-resistant variants may have no influence on the effect of SMV-based therapy after failure of TVR-based therapy. Relapsers to previous Peg-IFN/RBV therapy would be a good candidate for retreatment with SMV-based triple therapy.

研究分野：C型肝炎

キーワード：薬剤耐性変異 C型肝炎 DAA治療

## 1. 研究開始当初の背景

HCV キャリアには肝発癌のリスクがあり、とくに高齢者、線維化進展例は高発癌群である。発癌抑止のためには、HCV 排除が必要であるが、高齢者、線維化進展例では、Peg-IFN/RBV 併用療法での著効率が低い。副反応が少なく治療効果が高い Direct Acting Antiviral (DAA) が治療の中心となるが、特に Peg-IFN/RBV 併用療法の無効例に対する NS3/4A プロテアーゼ阻害剤 + Peg-IFN/RBV 併用療法による再治療では、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異が問題となる。治療前あるいは治療早期に薬剤耐性変異が一定頻度以上存在する場合には、治療への反応性が不良であれば、早期に治療を中止することで、耐性変異ウイルスの増殖や Double mutation を有するウイルスの出現を抑止し、次世代の DAAs 治療への有効性を保持しうる。

## 2. 研究の目的

本研究では、“C 型肝炎の新規薬剤に対する耐性変異ウイルスの存在頻度と治療効果との関連について”の検討を目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、大阪大学および関連施設における共通データベースを用いて、DAA 治療症例を前向きに登録し検討を行う。

1) Ultra-deep sequence を用いて、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤ならびに NS5A 阻害剤、NS5B ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性変異ウイルスの存在頻度を解析する。

2) DAA 治療における治療効果に関与する因子を解析する。

3) DAA 治療における早期治療効果と耐性変異ウイルスについての関連を検討する。

## 4. 研究成果

テラプレビル併用療法の非著効例に対し

て、シメプレビル併用療法を施行した C 型肝炎 21 例を対象とし、有用性と著効に寄与する因子ならびに Ultra-deep sequence を用いて薬剤耐性変異について検討した。著効率は 50% であった。著効に寄与する因子は、前治療ペグインターフェロン・リバビリン療法の再燃例のみであった。シメプレビル療法開始時にテラプレビル関連変異を認めた症例は 29% であったが、両者の交叉耐性変異を認めたのは 1 例のみであり、この症例は著効となった。以上より、テラプレビルの交叉耐性変異はシメプレビルの治療効果に影響を与えず、耐性変異の影響は軽微であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

1. Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakusijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat. 2014 May;21(5):357-65.
2. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara

- H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Post-treatment Levels of  $\alpha$ -Fetoprotein Predict Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;12(7):1186-95.
3. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Significance of liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse (ARFI) among hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2014 Feb;86(2):241-7.
4. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 mg or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):313-22.
5. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat*. 2015 Mar;22(3):254-62.
6. Kai Y, Hikita H, Tatsumi T, Nakabori T, Saito Y, Morishita N, Tanaka S, Nawa T, Oze T, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Suemizu H, Takehara T. Emergence of hepatitis C virus NS5A L31V plus Y93H variant upon treatment failure of daclatasvir and asunaprevir is relatively resistant to ledipasvir and NS5B polymerase nucleotide inhibitor GS-558093 in human hepatocyte chimeric mice. *J Gastroenterol*. 2015 Nov;50(11):1145-51.
7. Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with

simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. J Gastroenterol. 2016 Mar;51(3):252-9.

8. Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. The impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. in press

〔学会発表〕(計1件)

1. 森下 直紀, 平松 直樹, 小瀬 嗣子, 田畑 優貴, 原田 直毅, 山田 涼子, 名和 誉敏, 薬師神 崇之, 萩原 秀紀, 三田 英治, 伊藤 敏文, 稲田 正己, 吉原 治正, 田村 信司, 今井 康陽, 加藤 道夫, 疋田 隼人, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 林 紀夫, 竹原 徹郎. ペグインターフェロン・リバビリン無効例に対するシメプレビル3剤併用療法の有効性と耐性変異の解析. 第51回日本肝臓学会総会 肝臓(0451-4203) 56巻 Suppl.1 PageA431

〔図書〕(計3件)

1. 平松 直樹, 小瀬 嗣子. C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬併用インターフェロン療法. 肝・胆・膵 71:1185-1192, 2015.
2. 平松 直樹, 森下 直紀. Genotype1型に対する新規配合剤

Sofosbuvir+Ledipasvir. 薬剤耐性と治療効果への影響. 肝・胆・膵 71:701-708, 2015.

3. 平松 直樹. C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬併用インターフェロン療法. 最新医学 70:1802-1810, 2015.

6. 研究組織

(1)研究代表者

平松 直樹 (HIRAMATSU, naoki)

大阪大学大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30362700

(2)研究分担者

小瀬 嗣子 (OZE tsugiko)

大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：30623582