

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2016
課題番号：26860503
研究課題名(和文) シメプレビル併用療法における治療効果関連因子とリバビリン不耐容例への適応の検討

研究課題名(英文) The factors associated with treatment effect and indication for patients with ribavirin intolerance in simeprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C

研究代表者
小瀬 嗣子(OZE, Tsugiko)
大阪大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：30623582
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：C型慢性肝炎に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法において多施設共同研究を行い、治療効果関連因子を検討し、治療効果向上に繋がる方策を考案した。未治療例ではIL28B-non-TT例にリバビリン高用量投与、ペグインターフェロン・リバビリン無効例では治療開始2週時HCV-RNA陽性例に48週までのペグインターフェロン・リバビリン延長投与を行うことにより著効率が高率となり、テラプレビル非著効例ではシメプレビル交叉耐性は認めず、テラプレビル薬剤耐性変異に関わらず著効が得られた。

研究成果の概要(英文)： This prospective, multicenter study was conducted by Osaka Liver Forum consisting of Osaka University Hospital and affiliated hospitals of Osaka University in order to examine the factors associated with treatment effect and treatment strategy of simeprevir, pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. In naive, sustained virologic response rate was significantly higher with ribavirin dose-dependently in IL28B non-TT patients. In patients with non-response to pegylated interferon and ribavirin, extended treatment until 48 weeks improves sustained virologic response rate significantly in patients with positive HCV-RNA at treatment week 2. In patients with failed to telaprevir, pegylated interferon and ribavirin, ultra-deep sequencing analysis revealed that there were no cross-resistance between telaprevir and simeprevir, and telaprevir-resistant variants may have no influence on the effect of simeprevir-based therapy after failure of telaprevir-based therapy.

研究分野：医学 C型肝炎ウイルス C型慢性肝炎治療

キーワード：C型肝炎ウイルス C型慢性肝炎治療 薬剤耐性変異 シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン

1. 研究開始当初の背景

原発性肝癌は、約70%がC型肝炎ウイルス(HCV)感染を基盤とした肝疾患に発症するが、インターフェロン(interferon; IFN)を用いた抗ウイルス療法によるHCV排除によって発癌が抑制される。従って、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法における治療成績の向上が、C型慢性肝炎患者における発癌率の低下、生命予後の改善に繋がる。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、HCV特異的に抗ウイルス活性を有するDirect-acting antiviral agents(DAA)とIFNや、複数のDAAを併用する治療へ変遷した。DAA治療では、薬剤耐性変異ウイルスが治療効果に影響を及ぼすことや、DAA治療失敗例では新たな薬剤耐性変異ウイルスが出現すること、その耐性変異には各DAA製剤間で交叉耐性が存在することが問題になる。従って、薬剤耐性変異ウイルスを評価し、治療成績の向上へ繋げていく必要がある。

DAAを併用する抗ウイルス療法では、著効例および非著効例の臨床的特徴やウイルス学的特徴について詳細な検討がなされていない。従って、多数例での検討により宿主因子、ウイルス因子、薬剤因子の観点からそれらを明らかにし、治療効果向上に繋がる方策を検討する必要がある。

2. 研究の目的

C型慢性肝炎に対するDAA併用抗ウイルス療法において、治療効果向上に繋がる方策を検討する。

(1)抗ウイルス療法における治療効果に関連する宿主因子、ウイルス因子、薬剤因子、安全性に関連する因子を明らかにする。これにより、治療前に著効・非著効の予測が可能となり、複数のDAA治療法が使用可能な状況下において、個々の症例における最適なDAA併用治療を選択できるようになる。

(2)過去の抗ウイルス療法においてHCV排除が得られなかった難治群において、抗ウイルス療法における治療効果に関連する因子、薬剤耐性変異ウイルスの治療効果への影響を明らかにする。これにより、治療効果が向上する治療法、投与方法の提案が可能となる。

3. 研究の方法

C型慢性肝炎に対するDAA併用抗ウイルス療法として、シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法について、大阪大学および関連施設からなる多施設共同研究(前向き)において多数例での検討を行う。

(1)上記療法の治療効果と治療関連因子、副作用関連因子

(2) ペグインターフェロン・リバビリン無効例、テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン非著効例における、上記療法の治療効果、治療関連因子、薬剤耐性変異ウイルスの治療効果への影響

薬剤耐性変異ウイルスについては、lon

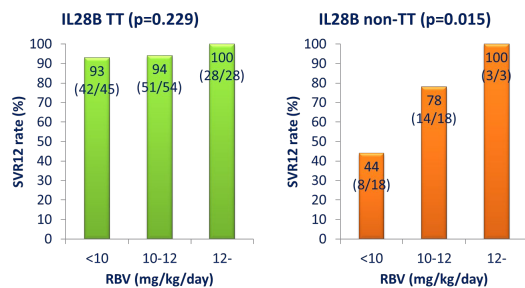
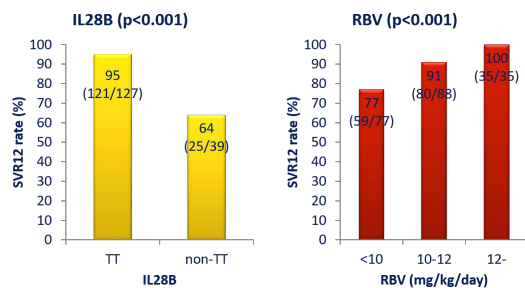
Personal genome Machine™ (PGMTM)システムを用いてUltra-deep sequenceを行う。

4. 研究成果

(1) シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果と治療関連因子、副作用関連因子

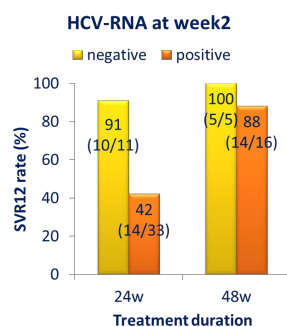
抗ウイルス治療歴のないgenotype1型高ウイルス量(HCV-RNA \geq 5logIU/ml)のC型慢性肝炎229症例に対して、シメプレビル(100mg/日、12週)・ペグインターフェロン(2a:180 μ g/週、2b:1.5 μ g/体重/週、24週)・リバビリン(600~1000mg/日、24週)標準治療を行った。対象の平均年齢は61.0歳、男性100例、女性129例、HCV-RNA中央値は6.4logIU/ml、IL28B遺伝子多型はTT146例、non-TT46例、ITPA遺伝子多型はCC119例、non-CC52例であった。著効率は87%であり、著効に関連する因子について年齢、性別、BMI、肝組織活動性、肝線維化進展度、IL28B・ITPA遺伝子多型、血液検査所見(白血球数・好中球数・ヘモグロビン濃度・血小板数・総ビリルビン・ALT・GTP・AFP)、薬剤投与量を変数としてロジスティック回帰解析を行うと、IL28B遺伝子多型、リバビリン投与量が有意であった。IL28B-TT、リバビリン用量依存的に著効が得られ、IL28B-non-TTにおいてもリバビリン用量依存的に著効率が有意に高率となった。以上より、リバビリン投与量を高用量で維持することにより著効率が向上することが示された。

また、シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法を行った192例の検討では、2mg/dl以上の高ビリルビン血症を18%に認め、ITPA-CCが有意に関連していた。



(2) 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・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果、治療関連因子

ペグインターフェロン・リバビリン無効であった genotype1 型の C 型慢性肝炎 89 症例に対し、シメプレビル(100mg/日、12 週)・ペグインターフェロン (2a : 180 µg/週、2b : 1.5 µg/体重/週、24 週)・リバビリン(600 ~ 1000mg/日、24 週) を行った。対象の平均年齢は 62.3 歳、男性 44 例、女性 45 例、HCV-RNA 中央値は 6.5logIU/ml、IL28B 遺伝子多型は TT34 例、non-TT45 例、ITPA 遺伝子多型は CC66 例、non-CC7 例であった。治療開始 24 週時に 69 例に HCV-RNA 陰性化が得られ、46 例が 24 週時点で治療終了、23 例がペグインターフェロン・リバビリンを 48 週まで延長投与した。著効率は 24 週投与群で 54%(25/46)、48 週投与群で 87%(20/23)であった。著効に關する因子は治療前血小板数、IL28B 遺伝子多型、治療期間が有意であり、IL28B-TT、血小板高値、48 週治療例で著効率が有意に高率となった。24 週治療での著効率は、治療開始 2 週時 HCV-RNA 陰性例で 91%(10/11)と高率であったが、HCV-RNA 陽性例で 42%(14/33)と有意に低率であった (P=0.006)。治療開始 2 週時 HCV-RNA 陽性例の著効率は、24 週治療で前述のとおり 42%であったが、48 週治療では 88%(14/16)と有意に高率であった (p=0.005)。また、治療開始前にシメプレビルの薬剤耐性変異である D168 は 3.3%に認め、D168E 変異を有した症例は治療中再燃となった。以上より、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・ペグインターフェロン・リバビリン療法は、治療開始 2 週時 HCV-RNA 陽性例に 48 週治療を行うことで著効率が向上することが示された。



テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン非著効例に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果、治療関連因子

テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン非著効で genotype1 型の C 型慢性肝炎 21 症例に対し、シメプレビル(100mg/日、12 週)・ペグインターフェロン (2a : 180 µg/週、2b : 1.5 µg/体重/週、24 週)・リバビリン(600 ~ 1000mg/日、24 週) を行った。対象の平均年齢は 63.4 歳、男性 8 例、女性 13 例、HCV-RNA 中央値は 6.5logIU/ml、IL28B 遺伝子多型は TT8 例、non-TT11 例、ITPA 遺伝子多型は CC12 例、non-CC5 例であった。治

療前にテラプレビル耐性変異を 6 例認めたがシメプレビル耐性変異は認めなかった。副作用により 1 例が中止となり、治療完遂例における著効率は 50%(10/20)であった。著効率は、テラプレビル治療中止例が完遂例よりも有意に高率で (100% vs. 29%、P=0.005)、ペグインターフェロン・リバビリン再燃例が無効例よりも有意に高率であった (100% vs. 27%、P=0.007)。治療前のテラプレビル耐性変異例は全例が著効を得た。以上より、テラプレビル既治療例におけるシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法は、テラプレビル耐性変異は影響を及ぼさず、テラプレビル治療中止例やペグインターフェロン再燃例が良い適応と考えられた。

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 14 件)

Kai Y, Oze T, et al. (他 20 名、17 番目、査読有). Baseline quasiespecies selection and novel mutations contribute to emerging resistance-associated substitutions in hepatitis C virus after direct-acting antiviral treatment. *Sci Rep*. 2017. 掲載確定. doi: 10.1038/srep41660.

Morishita N, Oze T, et al. (他 22 名、3 番目、査読有). Ultra-deep sequencing analysis of resistance-associated variants during retreatment with simeprevir-based triple therapy after failure of telaprevir-based triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*. 2016. 掲載確定. doi: 10.1111/hepr.12817.

Tahata Y, Oze T, et al. (他 22 名、3 番目、査読有). Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol*. 2016;88:1776-84. doi: 10.1002/jmv.24528.

Tahata Y, Oze T, et al. (他 26 名、3 番目、査読有). 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;51:252-9. doi: 10.1007/s00535-015-1105-9.

Kai Y, Oze T, et al. (他 12 名、9 番目、査読有). 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;50:1145-51. doi: 10.1007/s00535-015-1108-6.

Harada N, Oze T, et al. (他 4 名、3 番目、査読有). Efficacy of pegylated interferon and ribavirin combination therapy for patients with hepatitis C virus infection after curative resection or ablation for hepatocellular carcinoma--A retrospective multicenter study. *J Med Virol.* 2015;87:1199-206. doi: 10.1002/jmv.24173.

Oze T, et al. (他 20 名、1 番目、査読有). 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;22:254-62. doi: 10.1111/jvh.12289.

Oze T, et al. (他 19 名、1 番目、査読有). The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol.* 2015;50:313-22. doi: 10.1007/s00535-014-0965-8.

Harada N, Oze T, et al. (他 23 名、3 番目、査読有). Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2014;21:357-65. doi: 10.1111/jvh.12151.

Yamada R, Oze T, et al. (他 12 名、3 番目、査読有). Significance of liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse (ARFI) among hepatitis C patients. *J Med Virol.* 2014;86:241-7. doi: 10.1002/jmv.23840.

Oze T, et al. (他 26 名、1 番目、査読有). Post-treatment levels of α -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1186-95. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.033.

Fukuda K, Oze T, et al. (他 16 名、14 番目、査読有). Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2014;44:1165-71. doi: 10.1111/hepr.12229.

Morishita N, Oze T, et al. (他 11 名、3 番

目、査読有). Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2014;49:1175-82. doi: 10.1007/s00535-013-0877-z.

Oze T, et al. (他 21 名、1 番目、査読有). Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol.* 2014;49:737-47. doi: 10.1007/s00535-013-0824-z.

〔学会発表〕(計 6 件)

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. 高齢者 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の現状と問題点 多施設共同研究. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016 年 5 月 19 日. 千葉.

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法と発癌抑制効果 多施設共同研究. 第 19 回日本肝臓学会大会. 2015 年 10 月 9 日. 東京.

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. Genotype1 型 C 型慢性肝炎に対する IFN-based therapy の難治要因と著効後発癌に關与する因子について. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 22 日. 熊本.

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師神 崇行, 森下直紀, 原田 直毅, 山田 涼子, 萩原 秀紀, 三田 英治, 吉原 治正, 今井 康陽, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 竹原 徹郎. C 型慢性肝疾患に対する Simeprevir/Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績. 第 18 回日本肝臓学会大会. 2014 年 10 月 24 日. 神戸.

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. 高齢者 C 型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤併用療法の現況と有用性 多施設共同研究. 第 18 回日本肝臓学会大会. 2014 年 10 月 24 日. 神戸.

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師神 崇行, 山田 涼子, 原田 直毅, 森下 直紀, 宮城 琢也, 吉

田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 林 紀夫, 竹原 徹郎. Genotype1C 型慢性肝炎に対する Simeprevir/Peg-IFN/RBV 併用治療の有用性について. 第 50 回日本肝臓学会総会. 2014 年 5 月 29 日. 東京.

〔図書〕(計 1 件)

小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. アークメ
ディア. 肝胆膵. 2015 年. 755-764.

〔産業財産権〕

出願状況なし、取得状況なし

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

研究代表者

小瀬 嗣子 (OZE Tsugiko)

大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学・特任助教

研究者番号 : 30623582