

薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎治療の今後の展望と医療費助成

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨: C 型肝炎に対する治療は、これまでインターフェロン(IFN)注射が主体で治療が行われてきたが、C 型肝炎ウイルス(HCV)増殖に必要な蛋白を直接阻害する DAA が用いられるようになり、将来 IFN なしで経口薬のみでの治療が行われるようになると思われる。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。内服 DAA は身体の SNP の影響を受けないが、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えられる。欧米ではゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎が多く、Q80K 変異によってシメプレビルの効果が大きく異なるため、治療前に Q80K 変異を測定してシメプレビル併用療法を行うか否かを決めるように FDA から勧告が出されている。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。プロテアーゼ耐性変異は 368 例検討し、約半数にみられたが強い耐性の A156 は 0 例、D168 変異は 1.5%であった。NS5A 阻害薬耐性変異は 283 例解析し、強い耐性である L31 と Y93 耐性変異は、それぞれ 2.8%, 19.1% にみられた。これらの耐性変異を有する例は、ペグ IFN とリバビリンの 2 剤で HCV RNA が減少していたため、IFN を用いた治療を行うべきと考えられる。今後、IFN に対する応答能と薬剤耐性変異を調べて治療薬剤を選択するため専門医の果たす役割が大きい。

研究協力者:

武蔵野赤十字病院消化器科
黒崎雅之部長、板倉潤副部長

A . 研究目的

C 型肝炎に対して、これまでインターフェロン(IFN)の注射を主体とする治療が行われてきた。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。しかし、内服抗ウイルス薬(direct acting antivirals; DAAs)は、C 型肝炎ウイルス(HCV)増殖に必要な蛋白を直接阻害するため身体の SNP によ

る効果の差はない。しかし、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えらる。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。

B . 研究方法

これまで DAA を用いた治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎を対象にして、治療前の血清を直接塩基配列決定法によって解析した。薬剤耐性変異は、プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬の作用に関与する部位について、変異を解析した。それぞれの臨床

背景の差について解析した。また、一度ペグ IFN とリバビリンによる治療を受けたことがある症例では、この 2 剤治療時の HCVRNA 減衰率を調べ、薬剤耐性変異の有無による差があるか否かについて解析した。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

プロテアーゼ阻害薬に対する薬剤耐性変異

これまで DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎 368 例を解析した。薬剤耐性変異は、テラプレビルなど第一世代のプロテアーゼ阻害薬の耐性である V36 や T54、V55 を測定し、第二世代の耐性変異である Q80、R155、A156、D168、V170 変異について解析した(図 1)。

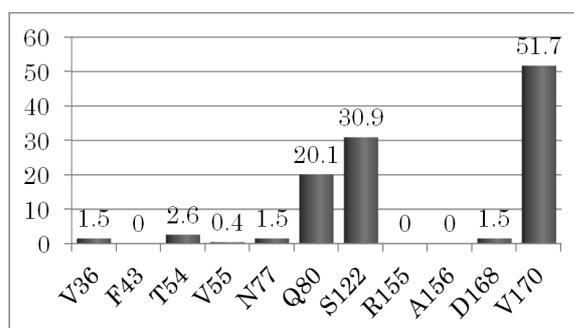


図 1. DAA 治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例のプロテアーゼ阻害薬耐性変異の頻度 (n=368)

V36 や T54 変異は 1.5%と 2.6%にみられた。第二世代プロテアーゼ阻害薬耐性である Q80 変異は 20.1%にみられ、強い耐性である R155 と A156 変異が検出された症例はなかった。また同じく強い耐性である D168 変異は 1.5%であり、低

頻度であった。V170 変異は 51.7%と高率にみられたが、実際の臨床では治療効果には関連していなかった。

欧米ではゲノタイプ 1a 型の症例で Q80 変異を有していた場合に、シメプレビルでの治療効果が低下するため、治療前に Q80 変異を測定して変異を有する例ではシメプレビルを用いることを考慮するように勧告されている。そこでわが国の Q80 変異を調べると、20.1%に検出された。ゲノタイプ 1b 型において Q80 変異の影響を検討するため、ペグ IFN とリバビリン 2 剤併用で治療を受けた症例の HCVRNA 減衰率と変異の関連を検討したところ、両群で差がなかったため、わが国のゲノタイプ 1b 型症例においては、治療前に Q80 変異を測定する必要はないと考えられた。

NS5A 阻害薬に対する薬剤耐性変異

一方、DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型症例において、NS5A 阻害薬の耐性変異について解析した。283 例を解析し、弱い耐性の L23、Q24、L28、R30、F37、Q54、P58、Q62、A92 はそれぞれ 1.1%~53.4%に認められた。最も強い耐性である L31 変異は 2.8%、Y93 変異は 19.1%に認められた(図 2)。

そこで、この NS5A 阻害薬に対する耐性変異を有していた症例について、IFN に対する反応性を解析した。ペグ IFN とリバビリンの 2 剤による治療を受けていた症例について、治療後の HCVRNA の減衰率を後ろ向きに検討したところ、L31 と Y93 変異の有無にかかわらず HCVRNA の反応がみられた。

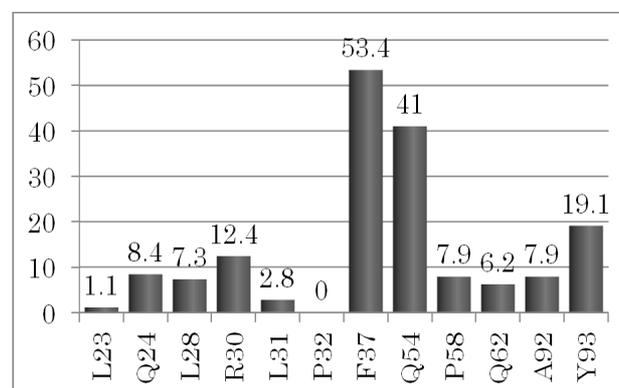


図 2. DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b

型 C 型慢性肝炎症例における NS5A 阻害薬耐性変異の頻度(n=283)

D. 考察

IFN を用いずに DAA のみで治療することは、副作用軽減目的で期待が大きい。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受けるが、HCV に対しては非特異的であり薬剤耐性の有無にかかわらず効果が発揮される。

一方、IFN なしで DAA のみで治療を行う場合には、治療前に存在する薬剤耐性変異が、治療効果に大きく影響を及ぼす。実際に、プロテアーゼ阻害薬と NS5A 阻害薬の内服 2 剤で治療を受けた症例では、治療前に Y93H 耐性を有していた症例の治癒率が低だけでなく、治療後には NS5A 耐性だけでなくプロテアーゼ阻害薬に対する耐性も検出されており、多重耐性となっていることが報告されている。

したがって、治療前に IFN に対する反応性や、薬剤耐性変異を測定して、どの薬剤を選択するのかについて、専門医が的確な診断をすることが重要である。私案を図 3 に示したが、将来用いることができると期待される治療に対して障害とならないように、治療の順番を考慮することが大切である。

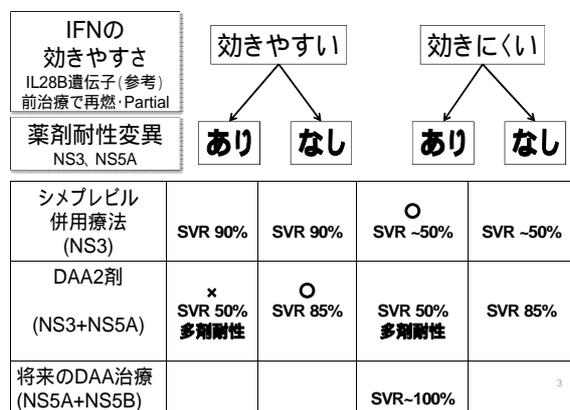


図 3. IFN の効きやすさと薬剤耐性変異を考慮した今後の C 型肝炎に対する治療薬選択の私案

今後、適切な薬剤選択を行うことも含めて、医療費助成の在り方を検討していくことが重要な課題となると考えられる。

E. 結論

わが国ではゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例が多いが、DAA の治療歴がなくても薬剤耐性を有する症例の頻度が高く、これを含めて適切な薬剤選択を行っていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 泉 並木. 肝癌診療ガイドライン第 3 版試案公聴会 第 49 回日本肝臓学会総会 特別企画 1 東京 2012.6
- 2) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎. ゲノタイプ 1 型 C 型肝炎におけるシメプレビル(TMC435)による再治療の有効性の検討 (CONCERTO-2/3 試験) 第 49 回日本肝臓学会総会 東京 2013.
- 3) 鈴木雄一郎, 泉 並木 他. 高齢、線維化進行例の C 型肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果 第 49 回日本肝臓学会総会 0-42 東京 2013.

2. 論文発表

- (1) Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2013 in press. Doi: 10.1111/hepr.12179.
- (2) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M,

Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;58:1253-62.

(3) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsunami H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013;48:382-90.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。