

# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 院長

#### [ 要旨 ]

Telaprevir 三剤併用療法において、患者背景や投与開始後の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した 11 例に 12 週あるいは 24 週の PEG/RBV 延長投与をおこなった。その結果 11 例全例が SVR<sub>12</sub> 以上となり、IL28B minor allele かつ non RVR であった 3 例でも SVR が得られた。これらのことより、PEG/RBV 延長投与は前治療無効例や IL28B minor allele 症例での SVR 率向上に有用であることが示唆された。

#### A. 研究目的

C 型肝炎の抗ウイルス療法は、PEG-IFN(PEG) および Ribavirin(RBV) に protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の導入によりその効果が飛躍的に向上した。また、初回治療例および前治療再燃例では高率に SVR が得られる一方、前治療無効例および IL28B Genotype が minor allele の症例ではその効果が低下することも明らかとなった。そこで、三剤併用療法後の再燃例を減少させることを目的として PEG/RBV 延長投与の効果について検討した。

#### B. 研究方法

PEG/RBV/Telaprevir 三剤併用療法を最長 48 週まで延長投与した。なお、延長例は患者背景や三剤併用中の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した症例を選択し、当科での三剤併用療法 24 週投与例の抗ウイルス効果と比較して検討した。

#### C. 研究結果

延長投与した 11 例の背景は、男性 6 例、女性 5 例であり初回治療例 2 例、前治療再燃例 4 例、前治療無効例 3 例であり 2 例は他院での

治療のため詳細な抗ウイルス効果は不明であった。Core70 番変異は 6 例で認め IL28B Genotype(rs 80099917)は TT 5 例、TG/GG 6 例であったが、TT の 1 例は Duke SNP では CT であり triple9 との乖離のある症例であった。また、Telaprevir の投与量は 1,000mg 1 例、1,500mg 4 例、2,250mg 6 例であった(表 1)。

これらの症例に PEG/RBV を 2 例に 12 週、9 例に 24 週追加して投与した。RNA の陰性化時期は 2 週 1 例、4 週 4 例、6 週 3 例、8 週 3 例と non RVR 例を 6 例含んでいたが、11 例全例が SVR<sub>12</sub> 以上を達成した。また、症例 10 は IL28B TT,Core70/91 double wild,Intron/RBV24 週投与後再燃と良好な背景因子を有していたにもかかわらず Simeprevir 三剤併用療法でも再燃した症例であったが、今回の Telaprevir 三剤延長投与では SVR<sub>12</sub> が得られていた(図 1、図 2)。

#### D. 考察

protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の抗ウイルス効果は極めて強力であり、今後は前治療無効例および IL28B minor allele 症例の SVR 率をいかに向上させるかが課題となって

いる。

Telaprevir 第三相試験の際の TG/GG 44 例の検討では半数の 22 例が non SVR となったが、その詳細をみると NVR, Viral Breakthrough はそれぞれ 2 例と 3 例の 5 例のみで残りの 17 例は TVR であり TG/GG であっても再燃例が大半を占めていた<sup>1)</sup>。また、この第三相試験全体で Telaprevir 12 週完遂したにもかかわらず再燃した症例を 19 例認めたが、これらの症例での再燃時のウイルス変異を clonal sequence 法でみると、wild type のまま再燃したものは 5 例のみであり V36A/M/C and/or T54A の耐性変異が 10 例、A156S/V の耐性変異が 4 例と 19 例中 14 例では再燃時 Telaprevir 耐性ウイルスを主体に再増殖していた。一方、Telaprevir 第三相試験に先行して Telaprevir 単剤投与の臨床試験が行われた<sup>2)</sup>が、当院からも 5 例が本試験に参加した。このうち viral breakthrough となった 4 例に間隔を空けずに PEG/RBV を追加投与したがいずれも SVR となり、Telaprevir 耐性変異株に対する PEG/RBV の抗ウイルス効果は良好であると推察された<sup>3)</sup>。これらのことを踏まえて再燃の可能性が高いと判断した Telaprevir 三剤併用例 11 例に PEG/RBV を延長投与した。その成績は 11 例全例 SVR<sub>12</sub> 以上となり、Simeprevir 三剤併用臨床試験で RNA が 2 週で陰性となったにもかかわらず再燃した症例でもこの延長投与により SVR<sub>12</sub> を達成した。

当科での効果判定可能な Telaprevir 三剤併用 24 週投与例 79 例のうち non RVR 例は 13 例であったが、これらで SVR となったのは 5 例のみであった。うち TT の 5 例では 3 例で SVR が得られたが、TG/GG では 8 例中 2 例 (25%) にしか SVR が得られていない。今回の延長投与例のうち TG/GG かつ non RVR の 3 例がいずれも SVR となったことから PEG/RBV 延長投与の再燃抑制効果が示唆された (図 3)。

## E. 結論

Telaprevir 三剤併用療法において、その患者背景や治療開始後の抗ウイルス効果などから判断して PEG/RBV を延長投与することは効果向上に有用と考えられる。

## 「文献」

- 1) Chayama K. Nelson HC. Abe H. et al. : IL28B but not IPTA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon ,ribavirin and telaprevir triple therapy in patients with Genotype 1 hepatitis C. JID 204;84-93,2011
- 2) Toyota J.Ozeki I.Karino Y. et al : Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. J Viral Hep. 20;167-173,2013
- 3) Ozeki I.Akaike J.Karino Y. et al : Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. J Gastroenterol. 46;929-937 2011