

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書**

IFNフリー治療候補のNS3およびNS5A変異について

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 C型肝炎に対するIFNフリー治療がgenotype 1型で始まったものの、耐性変異によって著効率に差を認めるため、治療導入前に耐性変異の保険適応外検査が必要となる。当院においてAsunaprevir・Daclatasvir併用療法を希望した46例のNS5A領域の耐性変異をInvader法で検討したところ、L31・Y93ともに変異を認めなかったのは、15例（32.6%）であったが、耐性変異弱陽性まで許容すると29例（63.0%）となった。耐性変異陰性者を加療対象とすることが望ましいものの、該当は全体の1/3にとどまるため、耐性変異弱陽性の意義を今後検討する必要がある。

研究協力者

石田 永 大阪医療センター消化器内科医長
西尾公美子 大阪医療センター消化器内科医員

A．背景

IFN治療難治とされたgenotype 1型に対し、2014年Asunaprevir（以下ASV）・Daclatasvir（以下DCV）の経口薬だけのIFNフリー治療が承認となった。しかし、NS5A阻害剤であるDCVがNS5A領域の遺伝子変異（Y93HおよびL31M/V）によって耐性を示すことが明らかになっている。すなわち、IFN不適格もしくは不耐容例で、Y93H変異を有すると著効率は47.6%、変異がないと95.3%、一方L31M/V変異があると50.0%、変異がないと88.1%であった。また以前のIFN治療が無効であった症例で、Y93H変異を有すると著効率は33.3%、変異がないと85.7%、一方L31M/V変異があると16.7%、変異がないと85.0%であった。肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインでも、ASV/DCV併用療法前には耐性変異を測定し、事前の評価を行うことが推奨されている。

B．研究目的と方法（含、倫理面への配慮）

今回、当科でASV/DCV併用療法を希望した症例に対し行った耐性変異の結果を検討し、ASV/DCV併用療法の課題を検証した。また、実際にASV/DCV併用療法を開始している症例の反応性も検討する。

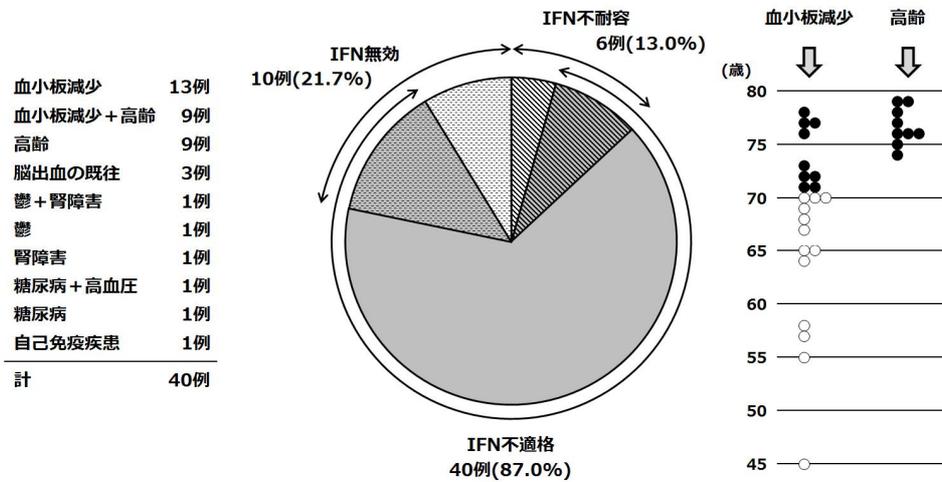
対象は当院でASV/DCV併用療法を希望し、耐性変異の検査を受けたC型慢性肝疾患46例である。耐性変異はBML社のInvader法とした。個人情報には匿名化し、管理を徹底した。

C．研究結果

（1）NS3およびNS5A変異の結果

対象となった46例のうちIFN不適格は40例（87.0%）、IFN無効は10例（21.7%）、IFN不耐容は6例（13.0%）であった。IFN不適格40例のうち、6例はIFN無効、4例はIFN不耐容もあわせ持っていた。IFN不適格の詳しい内容は図1の通りで、一部の症例は複数の理由を有している、すなわち血小板減少と71歳以上の高齢が理由であった症例は9例、鬱傾向と腎障害、重症の糖尿病と高血圧の合併がそれぞれ1例ずつであった。

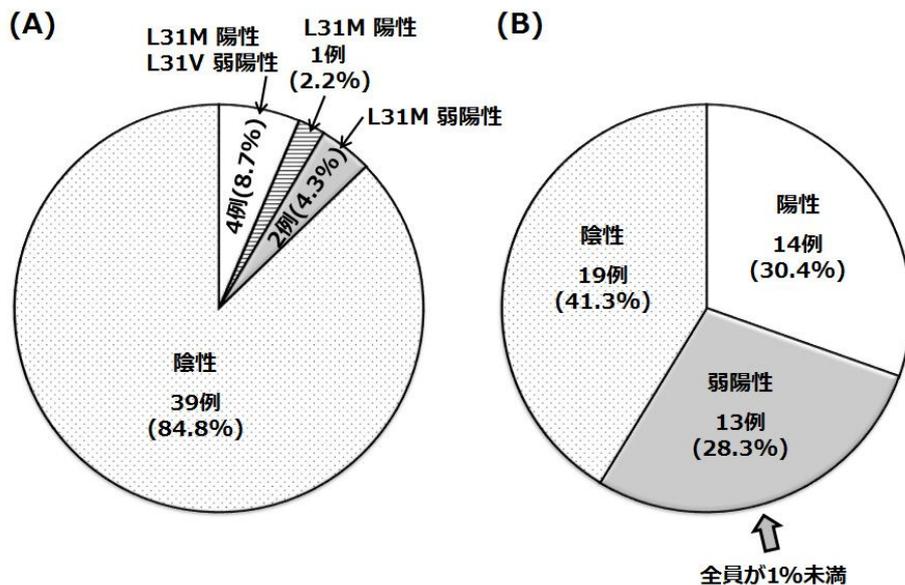
図1 . ASV/DCV併用療法を希望した症例の背景



NS5A領域L31の変異では陰性が39例(84.8%)であったのに対し、陽性の内訳はL31M陽性+L31V弱陽性が4例(8.7%)、L31Mのみ陽性が1例(2.2%)、L31Mのみ弱陽性が2例(4.3%)であった。一方、Y93H

の変異は陰性が19例(41.3%)、弱陽性が13例(28.3%)、陽性は14例(30.4%)であった。弱陽性は全例が定量で陽性クローンは1%未満という結果であった(図2)。

図2 . ASV/DCV併用療法を希望した症例のL31M/V変異(A)とY93H変異(B)



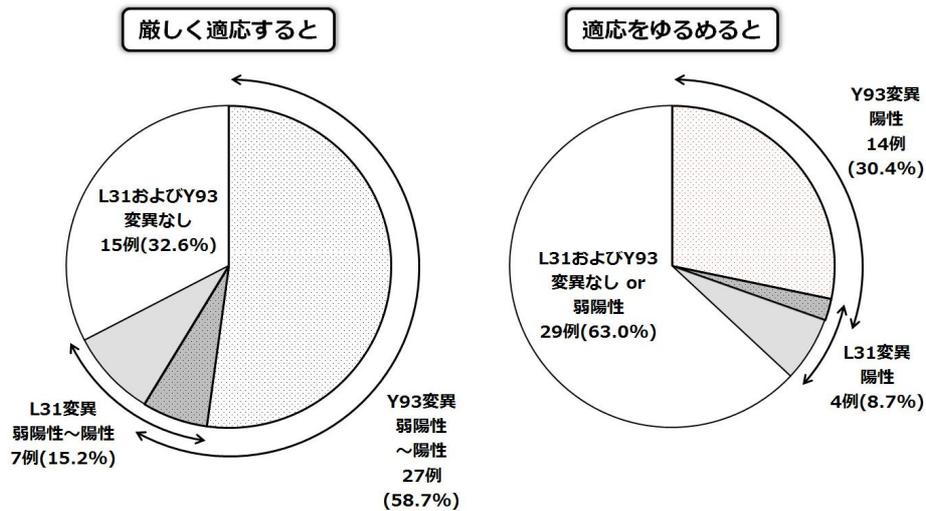
C型肝炎治療ガイドラインでもNS3領域の変異は時間経過とともに変異クローンが減少するのに対し、NS5A領域の変異は持続することが示され、NS5Aの変異をもって治療の判断をすることを推奨している。したが

ってNS5A変異の結果が治療の可否を決定する。L31およびY93変異を、ともに陰性を治療対象とするか、弱陽性まで範囲を広げるかで適応症例数が異なる。今回の検討で両者陰性は15例(32.6%)、L31変異が弱陽性+

陽性が7例（15.2%）、Y93変異が弱陽性+陽性は27例（58.7%）であった、一方で、両者が陰性+弱陽性は29例（63.0%）、L31変異

が陽性は4例（8.7%）、Y93変異が陽性は14例（30.4%）であった（両者陽性の重複を含む）（図3）。

図3 . NS5A変異の解釈によるASV/DCV適応症例の差異



NS3変異は、V36Aが2例（4.3%）、T54A/Sが6例（13.0%）、Q80Lが5例（10.9%）、R155Kが1例（2.2%）、A156Sが1例（2.2%）、D168A/E/T/Vが24例（52.2%）であった。

ASV/DCV併用療法を受けた12例の経過を示す（図4）。全例6週目までにHCV-RNAが陰性化していた。中止1例の経過を図5に示す。3週目にHCV-RNAが陰性化したのが、grade 3のAST/ALT上昇を認め、6週目でASV/DCV併用療法を中止した。現在、中止後8週経過しているが、HCV-RNA陰性を維持できている。

(2) ASV/DCV併用療法の経過（中間報告）

NS3およびNS5A変異検査を受け、NS5A変異陰性であった症例の中で、4週以上

図4 . ASV/DCV併用療法例の経時的HCV-RNAの経過

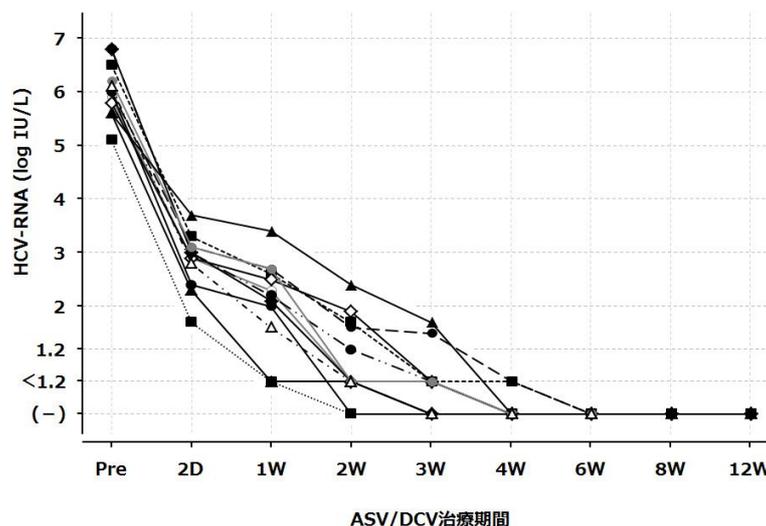
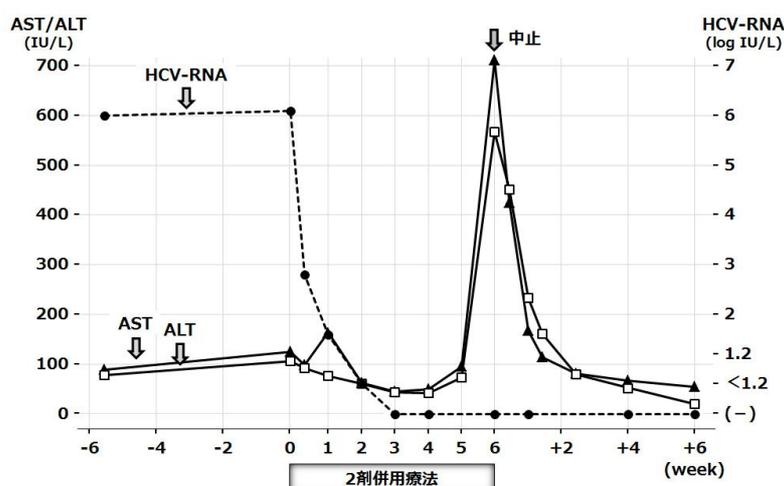


図5 . ASV/DCV併用療法中止例の臨床経過



D . 考察

ASV/DCV併用療法は保険適応外検査の事前チェックが推奨されるという特異な治療法である。また、変異の程度、すなわち弱陽性の取扱いも一定の見解がない。この状況の中では、多数の症例集積による情報発信が重要と考える。

また安全性に関しても、治験のデータだけでは不足感が否めない。今後の検討を待ちたい。

E . 結論

NS5A変異の結果をもとに陰性のみでASV/DCV併用療法の対象を決めると全体の約1/3、弱陽性まで含めると全体の約2/3が治療推奨に該当した。弱陽性症例の多数例での治療効果を今後集積していく必要があると思われる。またgrade 3のAST/ALT上昇で6週目で中止した症例を1例経験したが、この症例を含めNS5A耐性変異陰性を対象とした実臨床の治療経過は良好であった。

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。