

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
共同研究報告書

内服 2 剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果

研究分担者 鈴木 文孝 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 部長

研究要旨：C 型慢性肝疾患患者に対し NS5A 製剤 Daclatasvir と NS3 製剤 Asunaprevir の内服 2 剤を投与した症例の耐性ウイルス変異の有無と治療効果について研究した。対象症例は、DCV+ASV 併用療法施行 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。HCV RNA 陰性化率（SVR 率）は 84%、Relapse 14 例（10%）、Breakthrough 8 例（6%）であった。PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定した結果、耐性なしの症例の SVR 率は 97%であったが、耐性ありの症例は SVR 率は 54%と低率であった。NS3 領域の aaD168、NS5A 領域の aaL31 と aaY93 の 3 カ所すべて wild の症例での SVR 率は 98%と高率であった。副作用中止 9 例中 1 例で開始前 NS5A 領域の aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。Daclatasvir + Asunaprevir の内服 2 剤の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2-4 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきと思われた。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎治療は、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の時代からプロテアーゼ阻害剤（テラプレビル）、ポリメラーゼ阻害剤（シメプレビル）の時代となり DAA(direct acting antivirals)製剤の使用により薬剤耐性変異による治療効果が懸念されることとなった。この為今年度は、NS5A 製剤 Daclatasvir と NS3 製剤 Asunaprevir の内服 2 剤を投与する時代になり投与開始時の変異株と治療効果について研究しより最適な治療効果が得られるように研究した。

B. 研究方法

対象患者は 1b 型 C 型慢性肝炎 140 例で年齢は、31-75 歳（中央値 64.5）歳、開始時の ALT 値 13-3877(50.5)IU/L HCV RNA 量は、5.1-7.9(6.7) Log/ml、慢性肝炎 118 例(84.3%)、IL28B TT80 例(57%)と少なく、前治療効果で IFN 無効が 65 例(46%)であった。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性があることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得ている。

C. 研究結果

1. 治療成績

SVR は、118 例(84%)、relapse 14 例（10%）、breakthrough 8 例(6%)であった。

2. NS3, NS5A 領域の耐性変異

投与後の NS3, NS5A 領域の耐性変異を PCR direct-sequencing 法にて測定した結果 NS3-aaD168E は、2 例(2%)、NS5A-aaL31M/I は、5 例(4%)、NS5A-aaY93H は、37 例（29%）であり NS5A-aaY93H の変異が最も高率であった。aaY93H の変異の有無別に SVR 率をみると変異なしでは 97%（87/90）であったが、変異ありでは、51%(19/37)と低率であった。PCR direct-sequencing 法で Y93H の変異の minor peak も判定した場合の SVR 率は、69%(11/16)であったが、major peak のみでは、38%（8/21）であった。aaL31M/I では、変異なしでの SVR 率は、86%(104/121)であり、変異ありでは、20%（1/5）であった。aaD168E では、変異なしでの SVR 率は、84%（105/125）であり、変異ありでは、50%（1/2）であった。NS3 aaD168(wild)で non-SVR; 20 例であった症例の耐性変異は、Y93H 14 例（70%）、L31M/I, Y93H 4 例（20%）、L31(wild), Y93(wild)2 例(10%)であった。NS3 aaD168, NS5A aaL31, NS5A aaY93 すべて wild であったのは、68%（86/140）であ

D. 考察

Daclatasvir + Asunaprevir の内服 2 剤の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN +

Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2-4 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきと思われた。

E. 結論

った。

DCV+ASV 併用療法施行例 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。

SVR 率は 84%であった。

PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定耐性なし ; SVR 率 97%

耐性あり ; SVR 率 54%

NS3 aaD168、NS5A aaL31、NS5A aaY93 すべて wild の症例での SVR 率は 98%であった。

副作用中止 9 例では 1 例で開始前 NS5A aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。

F. 健康危険情報

従来報告以上ものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.

Once-daily s Daclatasvir Plus sunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection.

Hepatology 2014; 59: 2083-91.

2) Phil McEwan, Thomas Ward, Kumada H, et

al. Estimating the Long-Term Clinical and

Economic Outcomes of Daclatasvir Plus

Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese

Patients Chronically infected with Hepatitis C

Genotype 1b. VHRI 2014; 3C: 136-45.

3) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al.

Dual Therapy With the Nonstructural Protein

5A Inhibitor, Daclatasvir, and the

Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor,

Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype

1b-Infected Null Responders. Hepatology 2012;

55: 742-48.

4) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al.

Characterization of virologic escape in

hepatitis C virus genotype 1b patients treated

with the direct-acting antivirals daclatasvir

and asunaprevir. J Hepatol

1. 学会発表

Clinical utility of NS3/4A protease

inhibitor-resistant variant detection for

prediction of treatment efficacy in HCV

genotype 1. Norio A. Fumitaka S, Yushi S, Taito

F, Yusuke K, Hitomi S, Yoshiyuki S, Tetuya

H, Masahiro K, Satoshi S, Mariko K, Yasuji

A, Kenji I, Hiromitsu K.

AASLD 2014/11/11 Boston.

2. C 型慢性肝炎に対する DAAs 併用療法の治療

効果

瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光

第 100 回日本消化器病学会総会 2014/4/24 東京

3. ダクラタビル+アスナプレビル 2 剤併用療法の治療効

果と治療後長期経過の検討 瀬崎ひとみ、鈴木文

孝、熊田博光 第 40 回日本肝臓学会東部会

2014/11/27 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし