

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

Telaprevir/PegIFN/RBV の 3 剤併用療法における

効果および予後についての検討

研究分担者 氏名 川上 由育 所属 広島大学 役職 講師

研究要旨：Genotype 1b、高ウイルス量(G1H)の C 型慢性肝疾患に対する Peginterferon 2b/Ribavirin(PEG-IFN 2b/RBV)+Telaprevir 併用の治療効果と予後を検討する多施設共同の観察研究を行った。治療効果の対象は 601 例で SVR は 77% (464/601) であった。SVR に寄与する独立した背景要因は IL28B 遺伝子(TT) ( $p<0.001$ )、前治療歴 (NR 以外) ( $p<0.001$ )、年齢(若い) ( $p=0.003$ )、性別(男性) ( $p=0.012$ ) の 4 因子であり治療要因はリバビリンの完遂(あり) ( $p<0.001$ ) であった。601 例のうち、発癌の既往および治療中の発癌を除いた 515 例を対象として予後(発癌)について検討した。観察期間 616 日(中央値)にて 21 例(4%) に発癌を認めた。発癌に寄与する独立した背景要因は HCVcore70(変異あり) ( $p=0.004$ ) であり治療要因は治療後の GTP(高い) ( $p=0.025$ ) と治療後の AFP(10 以上) ( $p=0.013$ ) であった。背景因子および治療因子を合わせて検討すると年齢、HCVcore70、治療後の AFP 値が発癌に寄与する独立した因子であった。また SVR の有無は発癌には関与しておらず、SVR 例のみで同様(発癌に寄与する独立因子) の検討を行ったところ HCVcore70 および年齢が発癌に寄与する独立した因子であった。今後さらなる長期観察において予後を観察し背景および治療因子を検討することが必要である。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対してはインターフェロン(IFN)をベースとした治療が行われてきた。2010 年以降 IFN とは異なる作用機序による抗ウイルス治療として DAAs(direct-acting antivirals) が開発されており、治療の主体をなしている。本邦でも 2011 年 11 月に第一世代の Protease Inhibitor(PI)である Telaprevir が市販され、2013 年 12 月に第二世代の PI である Simeprevir が市販され PegIFN/RBV と併用されてきた。さらに 2014 年 9 月にはインターフェロンフリーの DAAs の併用(PI+NS5A inhibitor) が市販され、この治療は肝硬変(ただし ChildA のみ)や高齢者に対しての忍容性が高く有効率も高い。今回の研究目的は、前年度の『肝炎等克服緊急対策研究事業』にてまとめた主題研究に登録した Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法における治療効果と予後(発癌)について明らかにすることである。

B. 研究方法

多施設共同の観察研究として行った。Telaprevir/PegIFN/RBV を開始して 2013 年 10 月時点で治療終了 12 週間以上経過した 601 症例を治療効果の対象とした(24 週以内の中止例は含むが治療延長例は除外した)。このうち、発癌の既往および治療中の発癌を除いた 515 例を予後(発癌)の対象とした。

・ 背景要因(年齢、性、体重、白血球数、Hb 値、血小板数、AST 値、ALT 値、GTP 値、Cr 値、AFP 値、HCV-RNA 量、Core aa70 置換の有無、前治療反応、IL28B 遺伝子、ITPA 遺伝子、合併症(高血圧、糖尿病))  
・ 治療要因(治療効果の検討：治療薬剤の完遂の有無・投与率、発癌の検討：治療後の AST 値・ALT 値・GTP 値・AFP 値・SVR の有無)  
上記要因を用いて以下の検討を行った。単変量解析は Mann-Whitney's U test あるいは square test、多変量解析は Logistic regression analysis を SPSS にて行った。

1. SVR に寄与する独立因子
2. 発癌に寄与する独立因子

(倫理面への配慮)

データ収集は連結不可能匿名化において行うことにより被験者の個人情報の漏洩がないよう配慮した。また、本研究は倫理審査委員会にての承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1. SVR に寄与する独立因子の検討

#### 対象背景 (中央値 (IQR))

年齢 61 歳 (66 歳以上 140 例 23.3%)、男 329 例 / 女 272 例、体重 60kg(53-69)、WBC 4525/mm<sup>3</sup>(3800-5500)、Hb 14 g/dl(13-15)、PLT 16.1X10<sup>4</sup>/L(12.0-19.7)、AST 47 IU/L(30-65)、ALT 42 IU/L(30-76)、GTP 28 IU/L(18-45)、Cr 0.7 mg/dl (0.6-1.0)、AFP 6.0ng/ml(3.7-9.8)、HCV 量 7Log/ml(6-7)、HCVcore70aa(Wild 372 例 mutant173 例 mix 6 例 ND50 例)、前治療効果 (初回 234 例 再燃 202 例 無効 131 例 (BT30 例 /PR49 例 /NR52 例) 不明 34 例)、IL28B(rs8099917) (TT438 例 TG/GG153 例 ND10 例)、ITPA(rs1127354)(CC387 例 CA/AA 128 例 ND86 例)。Telaprevir 開始量(2250mg 246 例/1500mg 334 例)。

#### 独立因子(単変量 (SVR あり、なし、P 値)、多変量(P 値、オッズ比、95%信頼区間))

SVR あり 464 例、なし 137 例。背景要因として単変量(表 1)にて年齢(60 歳、62 歳、P<0.001)、性(男性)(59%、40%、P<0.001)、Hb 値(14.0、13.8、P=0.012)、血小板数(15.9、12.7、P<0.001)、AST 値(41、47、P=0.020)、AFP 値(5.0、8.5、P<0.001)、Core aa70(野生型)(71%、60%、P=0.041)、前治療反応(NR 以外)(79%、50%、P<0.001)および IL28B 遺伝子(TT)(83%、45%、P<0.001)の 9 因子が抽出された。この 9 因子にて多変量を行った結果、年齢(P=0.003、0.950、0.920-0.982)、性(男性)(P=0.012、2.138、1.178-3.878)、前治療反応(NR 以外)(P=0.002、3.821、1.651-8.846)および IL28B 遺伝子(TT) (P<0.001、4.028、

2.274-7.137)が独立因子として抽出された。治療要因としては\*Telaprevir 開始量(2250mg)(45%、34%、P=0.031)、Telaprevir 完遂(あり)(85%、61%、P<0.001)、PegIFN 完遂(あり)(94%、51%、P<0.001) および RBV 完遂(あり)(94%、45%、P<0.001) の 4 因子が抽出され、多変量にて RBV 完遂(あり)(P<0.001、10.212、3.310-31.511)のみが独立因子であった。

\*Telaprevir 開始量(2250mg)については、治療バイアスあり(1500mg は高齢女性、Hb 低値症例に使用されていた)。

### 2. 発癌に寄与する独立因子の検討

#### 対象背景 (中央値 (IQR))

年齢 61 歳 (53-65) 男 291 例/女 224 例、BMI 23kg/m<sup>2</sup>(21-25.2)、WBC 4600/mm<sup>3</sup>(3760-5500)、Hb 14 g/dl(13-15)、PLT 15.6X10<sup>4</sup>/L(12.2-19.7)、AST 48 IU/L(30-75)、ALT 42 IU/L(30-64)、GTP 28 IU/L(18-43)、AFP 5.3ng/ml(3.5-9.3)、HCVcore70aa(Wild 324 例 mutant144 例 mix 6 例 ND41 例)、IL28B(rs8099917) (TT376 例 TG/GG132 例 ND7 例)、ITPA(rs1127354)(CC341 例 CA/AA 112 例 ND62 例)、臨床病態(慢性肝炎 427 例 肝硬変 72 例)、高血圧(あり 121 例 なし 372 例)、糖尿病(あり 54 例 なし 437 例)。

#### 独立因子(単変量 (発癌あり、なし、P 値)、多変量(P 値、オッズ比、95%信頼区間))

発癌あり 21 例、なし 494 例。観察期間 616 日(中央値)で発癌率は 4%であった(図 1)。背景要因として単変量(表 2)にて年齢(63 歳、60 歳、P=0.004)、血小板数(14.4、15.7、P=0.022)、AST 値(52、41、P=0.013)、ALT 値(55、48、P=0.041)、AFP 値(12.8、5、P=0.002)、Core aa70(変異型)(76%、26%、P<0.001)、臨床病態(肝硬変)(38%、13%、P=0.002)および高血圧(あり)(43%、23%、P=0.046)の 8 因子が抽出され多変量にて Core aa70(変異型) (P=0.004、4.783、

1.628-14.058)のみが独立因子であった(図2)。治療要因として単変量(表3)にて治療後 ALT 値(22、18、 $P=0.024$ )、GTP T 値(43、22、 $P=0.002$ ) および AFP 値(4.9、3.1、 $P=0.024$ ) の3因子が抽出され多変量にて GTP T 値(高い)( $P=0.025$ 、1.006、1.001-1.011) および AFP(10ng/ml 以上)( $P=0.013$ 、3.931、1.341-11.526)が独立因子であった(図3)。

#### D. 考察

Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝疾患に対する Peginterferon 2b/Ribavirin(PEG-IFN 2b/RBV)+Telaprevir 併用の治療において SVR に寄与する独立した背景要因は IL28B 遺伝子が TT であること、前治療歴が再燃あるいは初回治療であること、治療開始の年齢が若いことおよび男性であることであった。また治療要因としては薬剤を中止することなく投与することが重要であり、特に SVR を得るにはリバビリンの完遂が必要であった。この要因は IFN ベース治療においては共通である。Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法は本邦では最初の DAAs 併用である。そこで治療効果のみならずその後の経過を追跡することは重要である。今回、観察期間は 616 日(中央値)と短い。予後について検討したところ 21 例(4%)に発癌を認めた。発癌に寄与する独立した背景要因は HCVcore70(変異あり)( $p=0.004$ )であり治療要因は治療後の GTP(高い)( $p=0.025$ )と治療後の AFP(10 以上)( $p=0.013$ )であった。背景因子および治療因子を合わせて検討すると年齢、HCVcore70 および治療後の AFP 値が発癌に寄与する独立した因子であった。また SVR の有無は発癌には関与しておらず、SVR 例のみで同様(発癌に寄与する独立因子)の検討を行ったところ HCVcore70 および年齢が発癌に寄与する独立した因子であった。今後さらなる長期観察において予後を観察し背景および治療因子を検討する

必要がある。

#### E. 結論

治療開始が高齢あるいは HCVcore70 変異のウイルスに感染していた場合は、SVR が得られたとしても嚴重な経過観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nagaoki Y, Imamura M, Kawakami Y, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, Ono A, Nakahara T, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Interferon lambda 4 polymorphism affects on outcome of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2014
- 2) Fujino H, Imamura M, Nagaoki Y, Kawakami Y, Abe H, Hayes CN, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Honda Y, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Hiraga N, Tsuge M, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Ohishi W, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2013
- 3) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J,

Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 hours at 750 mg with peginterferon-alfa-2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther. 2013

2. 学会発表

- 1) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 17 回 JDDW、東京、2013
- 2) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 49 回 肝臓学会、東京、2013
- 3) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 99 回 消化器病学会、鹿児島、2013
- 4) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 100 回消化器病学会、東京、2014

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

H. 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

実態調査協力施設

大阪府済生会吹田病院  
武蔵野赤十字病院消化器科  
山梨大学医学部肝疾患センター  
東京大学医学部附属病院感染症内科  
信州大学医学部附属病院 消化器内科  
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学  
北海道厚生連札幌厚生病院  
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター  
藤田保健衛生大学肝胆膵内科  
山形大学医学部内科学第二 ( 消化器内科学 )  
大分大学医学部総合内科学第一  
国立病院機構 九州医療センター消化器内科  
広島大学病院消化器・代謝内科

解析協力施設

中央大学理工学部人間総合理工科生物統計学教室

#### 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。  
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。