

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

C型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について

研究分担者 竹原 徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：大阪大学および関連施設において、シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法 (SMV/Peg-IFN/RBV12週 + Peg-IFN/RBV12週：計24週)が施行された HCV1型C型慢性肝炎201症例を対象とし、抗ウイルス効果と副反応について検討を行った。治療開始12週までの治療中止率は1.5%、治療開始24週までの治療中止率は7.6%で、年齢による差を認めなかった。治療開始後ALT100以上への上昇例が13例(6.5%)に認められた。ITPA遺伝子多型CC群において総ビリルビンの上昇が認められた。腎機能障害は認めなかった。治療終了後4週時のHCV-RNA陰性化で判定したsustained virologic response 4(SVR4)は、初回投与例で85%(53/62)、Peg-IFN/RBV再燃例で94%(29/31)、無効例で39%(10/26)であった。TVR/Peg-IFN/RBV非著効例8例において、治療前にTVRとSMVの交叉耐性は認めず、SVR4 4例、再燃2例、Breakthrough2例であった。Peg-IFN/RBV再燃例では4例全例にSVR4が得られたが、無効例では4例中1例もSVR4が得られなかった。

共同研究者
小瀬 嗣子
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 助教

平松 直樹
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

A. 研究目的

原発性肝癌は、約70%がC型肝炎ウイルス(HCV)感染を基盤とした肝疾患に発症することから、C型慢性肝疾患患者は肝癌の高危険群である。抗ウイルス療法によるHCV排除によって、これらの患者群の発癌率を低下させることが生命予後の改善に繋がる。C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン(IFN)併用療法では、シメプレビル(SMV)とペグインターフェロン・リバビリン(Peg-IFN/RBV)3剤併用療法が第一選択である。しかしながら、現時点では同併用療法の著効例および非著効例の臨床的特徴やウイルス学的特徴について詳細な検討がなされていない。よって、多数例での検討により宿主因子、ウイルス因子、薬剤因子の観点からそれらを明らかにする必要がある。

B. 研究方法

大阪大学および関連施設において、“C型慢性肝疾患に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討”研究に参加同意が得られたHCV1型のC型慢性肝炎の568例(9月末現在)のうち、2014年2月末日までに同3剤併用療法(SMV/Peg-IFN/RBV12週 + Peg-IFN/RBV12週：計24週)が開始された症例を対象とし、抗ウイルス効果と副反応について検討を行った。

(倫理面への配慮)“C型慢性肝疾患に対するシメ

プレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討”は大阪大学医学部附属病院および各関連施設の臨床研究倫理審査委員会より審査・承認を受けている。個人情報については、連結可能匿名化を行い保護している。研究への参加は任意であり、また何時でも同意撤回が可能であること、不同意、同意撤回でも不利益を受けないことを説明し、文書による研究への参加同意書を取得している。

C. 研究結果

対象は201例(男性99例、女性102例)で、年齢中央値は64歳であり、65歳以上の高齢者が45%を占めた。前治療歴・効果別に、初回投与例が77例、Peg-IFN/RBV再燃例が41例、無効例が41例、副作用中止例が3例、テラプレビル(TVR)とPeg-IFN/RBV3剤併用療法非著効例が8例であった。

検討 副反応、治療中止率

臨床検査値の推移について、平均ALT値は治療開始後速やかに低下したが、治療開始後ALT100以上への上昇例が13例(6.5%)に認められた。うち12例は治療開始後7、8、12週でALT上昇を認めた。ALT値が663まで上昇した1例が治療を中止したが、他の12例は一過性のALT上昇であり、治療を継続、完遂した。平均総ビリルビン値は治療開始後2週をピークとして上昇し、治療開始後12週まで遷延したが、16週以降は治療開始前値に復した。治療中の総ビリルビン最大値は2.0mg/dl未満が76%、2.0-2.5mg/dlが15%、2.5-3.0mg/dlが6%、3mg/dl以上が3%であった。治療中のヘモグロビン値の最小値は、12g/dl以上が14%、10-12g/dlが37%、8.5-10g/dlが42%、8.5g/dl未満が7%であった。ヘモグロビンの低下および総ビリルビンの上昇について、ITPA遺伝子多型別に、CC群がnon-CC群に比し、有意にヘモグロビンが

減少し、総ビリルビンが増加した。また、総ビリルビン上昇が 1.0mg/dl 以上であることに関する因子について、単変量解析で有意であった因子(性別、赤血球数、ヘモグロビン値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ALT 値、クレアチニン値、ITPA 遺伝子多型)で多変量解析を行うと、ITPA 遺伝子多型が唯一有意な因子であった。腎機能について、クレアチニン値、eGFR 値は治療による変動を認めなかった。

治療開始 12 週までの治療中止率は 1.5%で、65 歳未満 1.8%、65 歳以上 1.1%、治療開始 24 週までの治療中止率は 7.6%で、65 歳未満 7.4%、65 歳以上 7.9%と年齢による差を認めなかった。

検討 治療効果および治療効果に関連する因子
治療終了後 4 週時の HCV-RNA 陰性化で判定した sustained virologic response 4(SVR4)は、初回投与例で 85%(53/62)、Peg-IFN/RBV 再燃例で 94%(29/31)、無効例で 39%(10/26)であった。SVR4 に寄与する治療前因子について、単変量解析で有意であった因子(前治療歴・効果、肝線維化進展、血小板数、GTP 値、IL28B 遺伝子多型、HCV コア領域 70 番アミノ酸変異)で多変量解析を行うと、前治療歴・効果および IL28B 遺伝子多型が有意な因子であり、前治療無効および IL28B 遺伝子多型 non-TT において SVR4 が得られにくかった。

治療後因子として、治療反応性と SVR4 の関係について検討した。治療開始 4 週時の HCV-RNA 量別の SVR4 は、検出せずで 84%(76/91)、1.2log IU/ml 未満陽性で 68%(13/19)、1.2log IU/ml 以上では 0%(0/5)であった。HCV-RNA 陰性化時期別の SVR4 は、2 週で 93%(26/28)、4 週で 78%(52/67)、8 週で 79%(11/14)、12 週で 33%(1/3)であった。さらに、前治療歴別の検討でも同様の傾向が見られた。薬剤因子として、各薬剤投与量と SVR4 の関係について検討した。SMV、Peg-IFN では薬剤投与量の用量と SVR4 に明らかな関係を認めなかったが、RBV は体重あたりの RBV 投与量の用量依存的に SVR4 が有意に上昇した(RBV : 10mg/kg/day 未満 : 67%、10-12mg/kg/day : 77%、12mg/kg/day 以上 : 96%、 $p=0.032$)。

検討 TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例に対する治療効果

TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例は 8 例で、Peg-IFN/RBV 再燃例が 3 例、無効例が 4 例、TVR/Peg-IFN/RBV 再燃例が 4 例、Breakthrough(BT)例が 2 例、副作用中止例が 2 例であった。

HCV-RNA は治療開始後速やかに低下したが、2 例で治療開始後 2 週に BT を認めた。他の 6 例は治療開始 8 週までに HCV-RNA が陰性化したが、うち 2 例で治療終了後 4 週時に HCV-RNA が陽性化した。前治療効果と SVR4 の関係では、Peg-IFN/RBV 再燃例では 4 例全例に SVR4 が得られたが、無効例では 4 例中 1 例も SVR4 が得られなかった。

HCV NS3 領域の耐性ウイルスについて、deep sequence にて解析を行った。SMV3 剤治療開始前に

は、TVR と SMV の交叉耐性である 155、156 番の変異は 1 例も認めなかった。

D. 考察

SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性

治療 8 週以降に ALT 上昇を伴う症例を認めた。ALT 上昇の頻度としては、国内第 3 相臨床試験と同等であるが、治療開始後 8~12 週にかけて ALT が上昇し、12 週以降改善することから、SMV の薬剤性肝障害の可能性が示唆される。

SMV の副作用として高ビリルビン血症が報告されているが、高ビリルビン血症を生じやすい患者の特徴として、ITPA 遺伝子多型が CC であることを初めて報告した。高ビリルビン血症の原因として SMV による肝細胞内でのトランスポーター異常が原因として挙げられているが、溶血性貧血による相加作用の可能性が示唆された。

治療中止率は 7.2%であり、年齢による差を認めなかった。高齢者においても SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法は非高齢者と同等の安全性を有するものと考えられた。

SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果

著効率 (SVR4) は、初回投与例で 85%、再燃例で 94%、無効 Partial response 例で 50%、Null response 例で 31%であり、SVR4 に寄与する因子の多変量解析からは、前治療無効および IL28B non-TT において SVR4 が得られにくいという結果が得られた。これらの症例に対しては、SMV/Peg-IFN/RBV 治療の限界と考えられ、IFN free の DAAs 併用療法の適応と考えられる。

TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例に対する治療効果

TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例 8 例において、治療前に TVR と SMV の交叉耐性は認めず、著効 4 例、再燃 2 例、Breakthrough 2 例であった。Peg-IFN/RBV 無効例では 4 例中 1 例も SVR4 が得られなかったことから、TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例においても、Peg-IFN/RBV 治療の治療効果が SMV3 剤併用療法の治療効果に関連することが示唆された。

E. 結論

実臨床における SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性と治療効果について報告した。SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法は高齢者においても安全に使用可能であり、初回投与例および前治療再燃例に良好な治療効果が得られることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y,

- Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol*. 2014. In press.
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat*. 2015;22(3):254-62.
 - 3) Hiramatsu N, Oze T, Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. *Hepatol Res*. 2015;45(2):152-61.
 - 4) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwara N, Oze T, Kawata S, Hayashi N, Takehara T. Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2014;44(12):1165-71.
 - 5) Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(8):909-17.
 - 6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Post-treatment levels of -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1186-95.
 - 7) Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N, Yamada R, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T. Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2014;49(7):1175-82.
 - 8) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2014;21(5):357-65.
 - 9) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):737-47.
2. 学会発表
- 1) 森下 直紀, 平松 直樹, 原田 直毅, 山田 涼子, 名和 誉敏, 疋田 隼人, 小瀬 嗣子, 薬師寺 崇行, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 山田 晃, 三田 英治, 伊藤 敏文, 稲田 正巳, 今井 康陽, 加藤 道夫, 竹原 徹郎. C型肝炎に対するテラプレビル3剤併用療法非著効例におけるシメプレビル3剤併用療法の有効性と耐性変異について. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014年.
 - 2) 原田 直毅, 平松 直樹, 小瀬 嗣子, 森下 直紀, 山田 涼子, 薬師寺 崇行, 佐治 雪子, 土井 喜宣, 山田 幸則, 福井 弘幸, 林 英二郎, 加藤 道夫, 疋田 隼人, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 笠原 彰紀, 林 紀夫, 竹原 徹郎. C型慢性肝疾患に対するSMV/Peg-IFN/RBV併用療法におけるビリルビン上昇とITPA遺伝子多型について. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014年.
 - 3) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師寺 崇行, 森下 直紀, 原田 直毅, 山田 涼子, 萩原 秀紀, 三田 英治, 吉原 治正, 今井 康陽, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 竹原 徹郎. C型慢性肝疾患に対するSimeprevir/Peg-IFN/Ribavirin併用療法の治療成績. 第18回日本肝臓学会大会.

- 神戸.2014年.
- 4) 卜部 彩子, 今井 康晴, 澤井 良之, 福田 和人, 井倉 技, 小来田 幸世, 入潮 佳子, 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. C型慢性肝炎に対する Simeprevir/PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の早期治療効果に関する検討. 第18回日本肝臓学会大会.神戸.2014年.
 - 5) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. 高齢者C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤併用療法の現況と有用性 多施設共同研究. 第18回日本肝臓学会大会.神戸.2014年.
 - 6) 森下 直紀, 名和 誉敏, 原田 直毅, 山田 涼子, 清水 聡, 疋田 隼人, 小瀬 嗣子, 薬師神 崇行, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 平松 直樹, 竹原 徹郎. C型肝炎に対するシメプレビル治療における次世代シークエンサーを用いた耐性変異の検討. 第50回日本肝臓学会総会.東京.2014年.
 - 7) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師神 崇行, 山田 涼子, 原田 直毅, 森下 直紀, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 林 紀夫, 竹原 徹郎. Genotype1C型慢性肝炎に対する Simeprevir/Peg-IFN/RBV 併用療法の有用性について. 第50回日本肝臓学会総会.東京.2014年.

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

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。