

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

耐性株を考慮した ASV + DCV 併用療法

研究分担者氏名：中牟田 誠、所属 役職：国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨：薬剤耐性株に関しては、NS5A 領域 Y93 が 21%、L31 が 3%、NS3 領域 D168 が 2%であり、既報のものとはほぼ同一であった。137 例の多施設共同研究では、平均年齢 68 才と高齢者に対しても導入されていた。ウイルス動態に関しては、IFN ベース治療に劣らないものであり、RVR1 は 83%であった。2 例にブレイクスルーが生じたが、いずれも SMV による前治療歴をもつものであった。薬剤耐性をもつ症例に導入されたのは、全体の 8%であり、薬剤耐性をもつ場合には次世代治療待機を選択される傾向があった。薬剤耐性のある症例で 4 例 TVR Lead-in 療法が施行されていたが、早期のウイルス陰性化が達成されていた。また、スタチン + EPA Add-on 療法を施行された症例もあり、それらの症例では RVR はより高い 93%であった。

共同研究者：国立病院機構九州医療センター：国府島 庸之、樋口 野日斗、吉本 剛志、福泉 公仁隆

A. 研究目的

2014 年 9 月よりインターフェロンフリー DAAs (Direct-acting Antiviral Agent) 療法であるアスナプレビル (ASV) + ダクラタスビル (DCV) 併用療法が開始されている。これら DAAs の使用においては、薬剤耐性株の存在と出現が問題となる。従って、厚生労働行政において、医療機関などへ耐性株の情報やそれに対する対応法を提供する必要が生じている。そこで、今回、耐性株を考慮した ASV + DCV 併用療法について検討を行った。

B. 研究方法

当院を含む福岡地区を中心とした 18 施設で福岡肝臓治療研究会 (FKT: Fukuoka Kanzoh Treatment research group) を設立し、多施設共同研究を行った。各施設より ASV + DCV 導入症例を登録し、臨床背景、耐性株の存在と出現、ウイルス動態などを検討した。耐性株の解析は、ダイレクトシーケンシング法により行った。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認のもとに行われ、データは提出施設において匿名化された後に収集・解析を行った。

C. 研究結果

1 耐性株の頻度 (表 1、表 2)

NS5A 領域の変異では、Y93 が 21% (49/238)、L31 が 3% (7/238) であった。NS3 領域では、D168 が 2% (4/203)、R155 が 0% (0/203)、A156 が 0% (0/203) であった。

2 臨床背景 (表 3)

2015 年 11 月末までに 209 例が登録され、そのうち 4 週以上投与が行われた 137 例の解析を行った。平均年齢は 68.3 才、男女比は約 1:2 と女性が多かった (図 1)。86 例 (62.8%) が IFN ベースの治療歴があり、そのうちテラプレビル

(TVR1) が使用されていたものが 21 例 (11.2%)、シメプレビルが 5 例 (3.6%) であった。平均アルブミン値は 3.86 g/dL、平均 Hb 値は 13.2 g/dL、平均血小板数は 13.2 万/μL であった。

3 ウイルス動態 (図 2)

2 週間の投与で 68% が感度以下 (<1.2 Log/mL) となり、4 週間の投与で 83% が検出せず (RVR) となった。今回の解析には、11 例の NS5A または NS3 領域の変異をもつ症例が含まれているが、そのうち 2 例が 4 週以内にブレイクスルーを起こしている。いずれも SMV 治療経験者であったが、いずれも治療前の NS3 の D168 の変異は認められなかった。これら 2 例を除いた変異を有する症例と変異を持たない症例とのウイルス動態には差を認めなかった。

4 耐性株に対する対応

今回の多施設共同研究においては、耐性株を持つ症例に対する ASV + DCV の導入は、各施設の判断にまかされているが、当院では基本的に耐性を有する症例には、今回の併用療法を導入はしていない。ただし、次世代治療を待たないほうがよいと思われた症例、例えば HCC 治療後の症例など、については、TVR + ペグ IFN + RBV 療法を 2~4 週先行導入をして、不耐容となった時点で ASV + DCV 療法へ変更を行う TVR Lead-in 療法を 4 例に対して行っている。いずれも 2 週間の投与で、6 Log のウイルスの減少を認め、3 例が治療開始後 4 週で、1 例が治療開始後 6 週で血中ウイルスが陰性化しており、その後陰性が持続している。

また、少しでも SVR 率を高めるために、当院ではスタチン (ピタバスタチン) + エイコサペンタエン酸 (EPA) による Add-on 療法を 2007 年より行っているが、今回も基本的に施行している。現時点では Add-on 症例では、RVR が 93% と非 Add-on 症例の 80% より有意に高くなっている。

D. 考察

我々の検討では、24%に NS5A 領域の変異 (Y93 変異や L31 変異) が認められた。国内第 3 相臨床試験では 17% (Kumada H, et al. Hepatology. 2014;59(6):2083-91) 海外第 3 相臨床試験では 13% (Manns M, et al. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605) 鈴木らの報告では 11% (Suzuki F et al, J Clin Virol 2012;54:352-4) であり、我々の頻度はやや高いように思われる。これらの報告はいずれもダイレクトシーケンス法で検討されているが、我々の解析ではマイナーピークもカウントしているので、このような差が出たものと推測される。

臨床背景においては、平均年齢が 70 才に近く、インターフェロンベースの治療の平均年齢が 60 才前後であるので、高齢者に対しても多く導入されており、80 才台も 16 名導入されていた。これらのことは、ASV + DCV 療法の優れた耐容性を示すものと思われる。またさらに、今回の治療の適応に代償性肝硬変が加わっており、これらが Hb 値や血小板値の低下につながっているものと思われる。

ウイルスの動態は、インターフェロンベースのものに劣らずよいウイルスの減少を示していた。今回の検討での RVR は 83% と、国内第 3 相試験の 75% よりも高値であるが、これは、耐性変異がある症例は導入されていないケースが多いことによる可能性がある (耐性変異症例は全体の 8%)。今回、2 症例がブレークスルーとなっているが、いずれも SMV 治療症例であり、治療前に SMV 耐性をしめす D168 はダイレクトシーケンス上は認めておらず、今後さらなる解析が必要であると思われる。

薬剤耐性があっても国内・海外第 3 相試験では 40% 程度の SVR となっているが、その理由の一つとして、耐性株の絶対量が指摘されている。すなわち、耐性株が存在してもその絶対量が少なければ SVR を達成することが可能であるとされている。我々の TVR Lead-in 療法に関しては、耐性株の絶対量を減少または消滅させてから、ASV + DCV 療法を施行するという発想に基づいており、2 週間の投与でウイルス量は 100 万分の 1 に減少しているため、耐性株が残存していても十分に ASV または DCV で対応できるものと期待される。

国内第 3 相試験における非 SVR 例の 35% は Y93 または L31 に変異を認めなかった症例である。これらの症例は、弱い耐性の組み合わせなどに起因する可能性があるが、治療前に予測することは困難である。そこで、我々は DAAs とは別のメカニズムでウイルス増殖を抑制する意味でスタチン + EPA 療法 (Kohjima M, et al. J Med Virol. 2013;85(2):250-60) を今回の治療でも導入している。現時点ではより高い RVR を示しており、今後の SVR の向上が期待される。

E. 結論

耐性株の存在頻度に関しては、国内外第 3 相試験やこれまでの報告とほぼ同様頻度であった。今回の治療は平均年齢が 70 才近く、高齢者にも多く導入されていた。ウイルス動態は IFN ベースのものに遜色のないものであり、83% の RVR であった。薬剤耐性株を持つ症例は、次世代治療待機が選択されることが多かった。一部の症例では TVR Lead-in 療法が施行されおり、早期のウイルス陰性化が達成されていた。また、スタチン + EPA Add-on 療法が施行されている症例があり、より高い RVR を示していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

NS5A			
L28	T/V/M	V/M弱い	4/238 (2%) M: 1
R30	E/Q	Q弱い	15/238 (6%) Q: 12, L: 2, K: 1
L31	V/M		7/238 (3%) M: 5, F: 1, I: 1
P32	L		0/238 (0%)
P58	S/A/L	弱いが相乗効果	12/238 (5%) S: 8, A: 2, L: 2
Y93	H/N		49/238 (21%) H: 43, N: 4, S: 2

表 2

NS3A			
V36	M/A/L/G	TVR	0/366 (0%)
F43	S/C/V/I	TVR, SMV	0/366 (0%)
T54	A/S	TVR	6/366 (2%) S: 6
Q80	K/R/H/G/L	SMV	35/366 (10%) L: 24, R: 6, K: 5
S138	T	SMV	0/366 (0%)
R155	K/T/Q/I	TVR, SMV	0/366 (0%)
	M/G/L/S		
A156	T/V/S/I/G	TVR, SMV	0/366 (0%)
		S TVRのみ	
D168	A/V/Y/E/G/N/T/H/I	SMV, ASV	15/366 (4%) E: 10, A: 3, Y: 1, V: 1
V170	A	TVR	145/366 (40%) I: 144, T: 1

表 3

Factor	n=137
Age (y.o.)	68.3±9.7
Gender (M/F)	53/84
IFN pre-treatment (none/IFN/peg-IFN/TVR/SMV)	51/28/32/21/5
HCV-RNA (logIU/ml)	5.93± 1.04
IL-28B (Minor/Major)	26/10
Alb (g/dl)	3.86±0.47
T-Bil (mg/dl)	0.93±0.40
ALT (IU/l)	51.9±36.8
γ-GTP (IU/l)	54.2±66.1
AFP (ng/ml)	16.4±35.3
WBC (/μl)	4576±1660
Neut (/μl)	2404±1238
Hb (g/dl)	13.2±1.6
Plt (/μl)	13.2±5.9

图 1

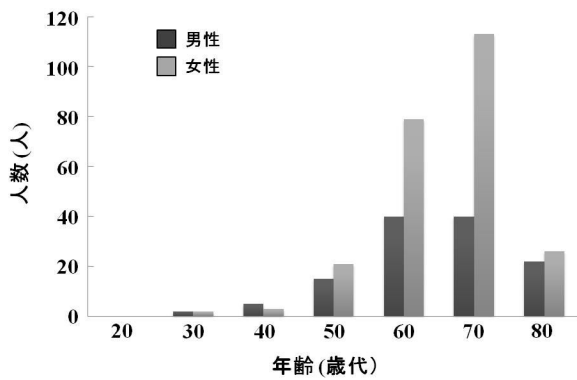
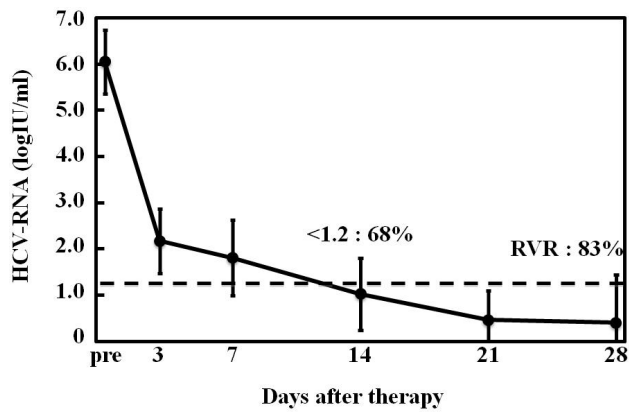


图 2



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。