

厚生労働科学研究委託費(肝炎等克服実用化研究事業研究事業)

委託業務成果報告(総括)

C型肝炎の抗ウイルス治療法選択を目的とした新規検査系に関する研究に関する研究

業務主任者 鈴木 文孝 国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター 部長

研究要旨;

C型慢性肝疾患の治療は近年ウイルス蛋白を直接阻害する Direct acting antivirals (DAAs) による治療が開始され、インターフェロン(IFN)に抵抗性の症例や合併症にてIFN療法が困難な症例にIFNフリーの治療であるプロテアーゼ阻害剤とNS5A阻害剤の内服治療が開始されている。この際NS3, NS5A領域の治療前における遺伝子変異(耐性ウイルス)の存在はDAAsの治療効果を予測する因子となることが報告されている。本研究は、HCV感染例を対象とし、新規薬剤であるDAAs等の治療を行う際の治療効果に係るHCV遺伝子変異の新規測定系の確立と臨床応用を目的とする。

Invader法 NS5A aaY93H (NS5A-Y93H) 相対定量系は、NS5A領域の aa88-99番目を増幅するように設計した primer を用いてPCRとinvader反応を同時に行いPCRサイクルごとに蛍光強度を測定しそれぞれのコピー数を算出後変異型の相対比率を求め測定系を確立した。また、Invader法定性系の測定系をNS3-D168E, NS5A-L31M, -Y93Hで作成した。

DCV+ASV併用療法施行例130例における治療効果とInvader法NS5A-Y93H(相対定量系)のデータを解析した。全症例でのSVR率は84%(109/130)であった。Invader法によるNS5A-Y93H(相対定量系)の治療前測定では、Y93Hの検出率は27%(35/130)であった。Y93H混在比率(<1%)の症例(95例)で高率にSVR(97%;92/95)が得られていた。このうち混在比率(<1%)の症例で、NS3 aaD168E, NS5A aaL31M変異を認めない症例(92例)では100%のSVR率であった。またY93Hの混在比の上昇とともにSVR率の低下を認めた。一方PCR direct-sequence法では、Y93H変異は129例中32例(25%)で検出された。Y93(wild)の症例のSVR率は96%(93/97)であり、Y93Hの症例では47%(15/32)であった。PCR Direct-sequence法とInvader法相対定量測定での測定結果の一致率は96%(125/130)であった。Direct-sequence法で耐性ウイルスが検出されずnon-SVRになった1例ではaaY93H相対定量系で耐性ウイルスが検出され、Invader法の有用性が示された。

Invader法定性系と治療成績との関係を検討した。Y93H定性陽性例は27例であったが、このうちY93H相対定量系では24例(88%)で検出され、定性陽性例のSVR率は52%(14/27)であった。またY93H定性弱陽性例20例ではY93H相対定量系では6例(30%)で検出され、定性弱陽性例のSVR率は80%(16/20)であった。L31M定性陽性例は4例であったが、定性陽性例のSVR率は25%(1/4)であった。この4例はPCR direct-sequence法でも陽性であった。またL31M定性弱陽性例3例ではSVR率は67%(2/3)であったが、PCR direct-sequence法では陰性であった。D168E定性陽性例は3例であったが、定性陽性例のSVR率は67%(2/3)であった。この3例中1例でPCR direct-sequence法で陽性であった。またD168E定性弱陽性例40例では、SVR率は88%(35/40)であった。しかし全例PCR direct-sequence法では陰性であった。定性系の弱陽性例は、治療効果との関係が少なかった。

Deep sequence法とDirect sequence法の比較検討では、Y93H変異検出はdeep sequence法で25%以上耐性ウイルスが存在するとdirect sequence法でも検出された。またInvader法NS5A-Y93H相対定量系とDeep sequence法との比較検討では、 $y = 0.9184x + 5.366$, $R^2 = 0.6982$ で相関を認めた。一方DCV+ASV治療でのViral breakthrough後の解析では、direct sequence法、Invader法いずれにNS3-D168E, NS5A-L31M, NS5A-Y93Hが検出された。さらに治療終了後108週目の時点では、Invader法NS5A-Y93H相対定量系で99%から42%と耐性ウイルスの減少が認められた。製造販売後の症例からの検討では、治療開始後12週目までのHCV RNA陰性化率は、Invader変異相対定量系で変異を検出された症例で陰性化が遅い傾向にあった。

来年度以降は、製造販売後の DCV+ASV 併用療法施行例における耐性ウイルス(NS3-aaD168E, NS5A-aaL31M, aaY93H)の有無と治療効果についての多数例での検討が必要である。また DCV+ASV 治療での non SVR 例における耐性ウイルスの長期的推移を新規測定系での検討も行う。またサイクリングプローブ法などの新規測定系の耐性ウイルス検出や DCV+ASV 治療における臨床効果との関係やペグインターフェロン、リバビリン、DAA(テラプレビル、シメプレビル)治療における non SVR 例での耐性ウイルスの推移を新規測定系で検討する。さらに新たな内服治療(ポリメラーゼ阻害剤を含む)における耐性ウイルスの検出と治療効果との関係についても検討する予定である。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

鈴木文孝	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 部長
狩野吉康	北海道厚生連札幌厚生病院 副院長
前川伸哉	山梨大学医学部第一内科 講師
宇都浩文	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・消化器疾患・生活習慣病学 准教授
瀬崎ひとみ	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 医員
小松通治	信州大学医学部内科学第二教室 特助教
荒井邦明	金沢大学附属病院消化器内科 助教
平賀伸彦	広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門消化器・代謝内科学 特助教

A. 研究目的

C 型慢性肝疾患の治療は近年ウイルス蛋白を直接阻害する Direct acting antivirals (DAAs) による治療が開始され、インターフェロン(IFN)に抵抗性の症例や合併症にて IFN 療法が困難な症例に IFN フリーの治療であるプロテアーゼ阻害剤と NS5A 阻害剤の内服治療が開始されている。この際 NS3, NS5A 領域の治療前における遺伝子変異(耐性ウイルス)の存在は DAAs の治療効果を予測する因子となることが報告されている。本研究は、HCV 感染例を対象とし、新規薬剤である DAAs 等の治療を行う際の治療効果に関係する HCV 遺伝子変異の

新規測定系の確立と臨床応用を目的とする。

B. 研究方法

現在 C 型肝炎の治療としてプロテアーゼ阻害剤とペグインターフェロン+リバビリン併用療法が行なわれているが、インターフェロン不適格/不耐容例およびインターフェロン療法の無効例(non response)にはプロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤やポリメラーゼ阻害剤を組み合わせた IFN フリーの治療が行われている。しかし、これらの薬剤は、NS3, NS5A 領域の治療前における遺伝子変異の存在が DAAs の治療効果を予測する因子となることが報告されている。今年度は、新規測定系である Invader 法 NS5A aaY93H 相対定量系の測定の確立とともに変異測定結果と NS5A 阻害剤(Daclatasvir;DCV)、プロテアーゼ阻害剤(Asunaplevir;ASV)併用療法の治療効果の検討を研究班(上記施設)でおこなった。さらに各業務担当者の創意工夫に基づいて、それぞれの研究を施行した。

C. 研究結果

業務代表者(鈴木文孝)

新規測定系の確立

Invader 法 NS5A aaY93H 相対定量系は、NS5A 領域の aa88-99 番目を増幅するように設計した primer を用いて PCR と invader 反応を同時に行い PCR サイクルごとに蛍光強度を測定しそれぞれのコピー数を算出後変異型の相対比率を求め測定系を確立した。(図1)また、Invader 法定性系の測定系を NS3-aaD168E, NS5A-aaL31M, aaY93H で作成した。

Invader 法の測定結果と NS5A 阻害剤(DCV)、プロテアーゼ阻害剤(ASV)併用療法の治療成績との関係(全班

員の共同研究)

DCV+ASV 併用療法施行例 130 例における治療効果と Invader 法 NS5A aaY93H (NS5A-Y93H) 相対定量系のデータを解析した。全症例での SVR 率は 84%(109/130)であった。Invader 法による NS5A-Y93H 相対定量系にて治療前 Y93H の測定を施行した。Y93H の検出率は 27%(35/130)であった。Y93H 混在比率(<1%)の症例(95 例)では、高率に SVR (97%;92/95)が得られていた。このうち混在比率 (<1%) の症例で、NS3-D168E, NS5A-L31M 変異を認めない症例(92 例)では 100%の SVR 率であった。一方 Y93H の混在比 1-20%の症例では、SVR 率は 75%(6/8)、21%以上では 41%(11/27)であり Y93H の混在比の増加とともに SVR 率の低下を認めた。(図2)一方 PCR direct-sequence 法では、Y93H 変異は 129 例中 32 例(25%)で検出された。Y93(wild)の症例の SVR 率は 96% (93/97)であり、Y93H の症例では 47%(15/32)であった。PCR Direct-sequence 法での NS5A-aaY93H 変異の測定と Invader 法相対定量系との測定結果の一致率は 96%(125/130)であった。Direct-sequence 法で耐性ウイルスが検出されず non-SVR になった 1 例では aaY93H 相対定量系で耐性ウイルスが検出された(5%)。

次に Invader 法定性系と治療成績との関係を検討した。Y93H 定性陽性例は 27 例であったが、このうち Y93H 相対定量系では 24 例(88%)で検出され、定性陽性例の SVR 率は 52%(14/27)であった。また Y93H 定性弱陽性例 20 例では Y93H 相対定量系では 6 例(30%)で検出され、定性弱陽性例の SVR 率は 80%(16/20)であった。L31M 定性陽性例は 4 例であったが、定性陽性例の SVR 率は 25%(1/4)であった。この 4 例は PCR direct-sequence 法でも陽性であった。また L31M 定性弱陽性例 3 例では、SVR 率は 67%(2/3)であった。この 3 例は PCR direct-sequence 法では陰性であった。D168E 定性陽性例は 3 例であったが、定性陽性例の SVR 率は 67%(2/3)であった。この 3 例中 1 例で PCR direct-sequence 法で陽性であった。また D168E 定性弱陽性例 40 例では、SVR 率は 88%(35/40)であった。しかし全例 PCR direct-sequence 法では陰性であった。

来年度以降は、製造販売後の DCV+ASV 併用療法施行例における耐性ウイルス(NS3-aaD168E, NS5A-aaL31M,

aaY93H)の有無と治療効果についての多数例での検討が必要である。また DCV+ASV 治療での non SVR 例における耐性ウイルスの長期的推移を新規測定系での検討も行う。またサイクリングプローブ法などの新規測定系の耐性ウイルス検出や DCV+ASV 治療における臨床効果との関係やペグインターフェロン、リバビリン、DAA(テラプレビル、シメプレビル)治療における non SVR 例での耐性ウイルスの推移を新規測定系で検討する。さらに新たな内服治療(ポリメラーゼ阻害剤を含む)における耐性ウイルスの検出と治療効果との関係についても検討する予定である。

業務担当者(小松通治)

長野県内の経口 2 剤治療予定者を対象に、治療前に耐性変異を Invader 法定性系にて測定した。372 例で測定を行った。男性 171 例、女性 201 例、年齢 69 歳(25-84)、195 例で前治療歴を認めた。長野県における耐性ウイルスの検出頻度は、Y93H 59/372(15.8%)、L31M/F/V 16/372(4.3%)、D168A/E/H/T/V 3/372(0.8%) であり既報と同様の結果が得られた。

業務担当者(宇都浩文)

HCV 感染末期腎不全患者における C 型肝炎の臨床的研究と DCV/ASV 耐性変異について検討した。鹿児島県における透析症例(n=2588)での HCV 抗体陽性率は 9.4%であり、このうち HCV RNA 陽性率は 79%であった。ALT 値は、非透析患者より透析患者の方が低値であるが、HCV 感染透析患者の ALT 値は HCV 非感染透析患者より高く、血小板数は HCV 感染透析患者の肝線維化を反映した。さらに ALT が 15~20 以上は、HCV 感染透析患者の肝線維化進展に寄与していた。

HCV 感染末期腎不全患者の DCV + ASV に対する HCV 薬剤耐性変異の頻度は、PCR direct-sequence 法で 11.1%(1/9)であり腎機能正常 HCV 感染者(7.5%;20/265)と差は認めなかった。さらに Invader 法定性系の測定で DCV+ASV に対する HCV 薬剤耐性変異は、透析の影響を受けないと考えられた。今後、HCV 感染末期腎不全患者の DCV+ASV に対する HCV 薬剤耐性変異、DCV+ASV の効果及び安全性を、多数例で検討する必要があると思われた。

業務担当者(前川伸哉)

多数の DAA(direct antiviral agent)が開発され、これらの組み合わせによる様々な治療・臨床試験が進みつつあるが DAA に対する多剤耐性変異出現が懸念されている。この研究では、高感度かつ簡便な耐性 HCV 検出系を確立し、その臨床的意義を明らかとすることを目的とした。DAA 未投与症例(110 例)における NS5A 阻害剤耐性の解析(deep sequence 法)を行った。NS5A-L31M/V/F 変異は 12%(13/110)、NS5A-Y93H/N 変異は 35%(34/110)で検出された。NS5A 阻害剤耐性変異は多変量解析にて検討すると IL28B SNP major type (TT) 症例に多く認められた。Direct sequence 法での検討では Y93H 変異検出は deep sequence 法で 25%以上耐性ウイルスが存在すると direct sequence 法でも検出された。一方 NS3 領域のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性ウイルスについて deep sequence 法で解析を行った。V36A/I/L 9.1%, T54A/S 7.3%, V55A/K 0.9%, Q80K/R 3.6%, R155Q 0.9%, A156T 2.7%, D168A/V/T/H/E 0%, V170A/T 1.8%で検出された。IL28BSNP と耐性ウイルス検出には関係は認められなかった。今後 Digital PCR 法、Invader 法を用いた DAA 耐性変異検出法を検討・評価し、最適な検出システムを確立し、臨床的意義を明らかにする予定である。

業務担当者(荒井邦明)

DCV/ASV 治療を行った 5 例に関して Invader 法と direct sequence 法で検討を行った。投与中 viral breakthrough を認めた 1 例では、direct sequence 法では開始時耐性ウイルスを認めていなかったが、Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で 14%検出されていた。Viral breakthrough 後は direct sequence 法、Invader 法いずれに NS3-D168E, NS5A-L31M, NS5A-Y93H が検出された。さらに治療終了後 108 週目の時点では、Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で 99%から 42%と耐性ウイルスの減少が認められた。治療 2 週目で中止になった症例では、開始時耐性ウイルスは Invader 法、direct sequence 法いずれでも認めていなかったが、中止後 10 週目で Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で 24%と耐性ウイルス検出され、NS5A-L31M/V も Invader

法定性で検出された。Direct sequence 法では、NS5A-L31V, Y93Y/H であった。その後治療中止後 109 週目では、direct sequence 法では耐性ウイルスは検出されなかったが、Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で 11%検出、NS5A-L31V も Invader 法定性で検出された。一方残り 3 例は SVR になったが、このうち 2 例は開始時 Invader 法、direct sequence 法いずれも耐性ウイルスを認めなかった。残り 1 例は開始時 direct sequence のみで NS5A-L31M 変異を認めていたが SVR となった。NS5A Y93H 変異に関して、invader 法は、direct sequence 法では detection 困難な 10 ~ 20% の population を検出可能で、治療効果予測に有用と考えられた。一方コンプライアンスの低下による治療不成功は、治療終了後も耐性ウイルスを誘発する可能性がある。さらに治療開始前の NS3 耐性変異ウイルスの存在は、相当量の NS5AY93H 変異を伴っていなければ、治療効果に影響しない可能性が考えられた。

業務担当者(狩野吉康)

Invader 法による DCV+ASV 療法の薬剤耐性と治療効果および耐性ウイルスの有無による HCV Dynamics の研究を行った。Invader 法(定性)では Y93H の耐性変異は弱陽性(29.8%)、陽性(17.7%)と従来の direct sequence 法に比較し高率に検出された。治験例(35 例)の検討では、Y93H の direct sequence 検出例、Invader 法(定性)陽性例の DCV+ASV 療法での SVR 達成は各々 71.4%、66.7%とほぼ同等であった。D168E 単独の弱陽性 7 例は全例 SVR を達成した。Y93H 相対定量では Invader 法(定性)陽性例の 1/4 は耐性株の存在比率が、Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で 1%未満であった。Invader 法(定性)D168, L31, Y93 の耐性変異(弱陽性を含む)の有無による HCV dynamics, HCV RNA 陰性化時期に差を認めなかった。Invader 法(定性)による耐性変異弱陽性例では、耐性株の存在比率は低率であり、DCV+ASV 併用への影響は軽微であったことを報告した。

業務担当者(平賀伸彦)

NS3/NS5A 領域の薬剤耐性ウイルスの存在比率と DCV+ASV の治療効果について Invader 法の相対定量

系と direct sequence 法、次世代シーケンサー(deep sequence 法)にて検討した。治験症例 31 例での検討では、治療開始時 direct sequence 法では NS3-D168 は全例 wild type、NS5A-L31M 1 例(3.3%)、NS5A-Y93H/F 8 例(26.7%)で耐性ウイルスが検出された。NS5A の耐性ウイルスが認められなかった症例では 100%(21/21)の SVR 率であったが、耐性を認めた症例では 44%(4/9)であった。Direct sequence 法と Invader 法の比較では、NS3-D168 変異検出は同等であった。NS5A-Y93H (定性)の変異検出では感度 95%、特異度 88%であった。Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系での治療効果との関係では、耐性率 50%で分けた場合、感度 93%、特異度 75%であった。さらに Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系と次世代シーケンサーとの比較検討では、 $y = 0.9184x + 5.366$ 、 $R^2 = 0.6982$ で相関を認めた。

業務担当者(瀬崎ひとみ)

DCV+ASV 併用療法の治験症例 63 例で開始時耐性ウイルスの存在と治療効果について検討した。Invader 法 NS5A-Y93H 相対定量系で<1%の場合、98%(42/43)、1-19%で 67%(4/6)、20%以上で 23%(3/13)の SVR 率であった。Invader 法定性 NS3-D168 での陽性例は 1 例であり、direct sequence でも検出された。一方弱陽性例は 16 例認められたが、direct sequence では検出されなかった。Invader 法定性 NS5A-L31 陽性 2 例は direct sequence でも検出されたが、弱陽性 2 例は direct sequence では検出されなかった。Invader 法定性 NS3-D168 で弱陽性例のうち NS5A 領域に変異を認めなかった症例は、全例 SVR であった。

保険適応後の症例での DCV+ASV 併用療法の早期治療効果と NS5A-Y93 耐性変異について研究した。359 例の DCV+ASV 併用療法では、Invader 法の相対定量系で変異のある症例が 7%含まれており、変異の有無を検出できなかった症例は 14%含まれていた。IL28B genotype TT の症例では、NS5A-Y93 の変異を有する症例は 14%であったが、TG/GG では 4.6%であり、TT は TG/GG に比し有意($P=0.019$)に、NS5A-Y93H の変異が高率であった。治療開始後 12 週目までの HCV RNA 陰性化率は、Invader 相対定量系で変異を検出された症例で陰性化が遅い傾向にあった。

Invader 定性法で検出された変異(弱陽性)は、NS3-D168 に関しては治療効果と相関がなく NS5A-Y93 については単独でも治療効果と相関した。今後は、Invader 相対定量系による Y93 変異の測定不能症例において、他の耐性検出法での検討を行う必要があるとともに、実臨床での薬剤耐性変異の有無による最終治療効果との関係を検討していく必要があると報告した。

D. 考察

本研究班では、IFN フリーの新規治療薬である DAAs 治療の効果に関係する NS5A 領域 aaY93H の変異を測定する Invader 法による相対定量系を確立した。この測定系は、従来の PCR-direct sequence 法よりも簡便、安価でかつ定量測定可能な新規検査系である。

この測定系を用いて DCV と ASV 併用療法を施行し SVR 判定可能な 130 例において治療前の血清より Invader 法にて NS5A-Y93H 変異の相対定量測定を行った。治療前 Y93H 相対定量が陰性(変異型混在比率;<1%)であった症例では 97%(92/95)の SVR 率であり非常に高率な効果が得られた。また aaY93H 相対定量値と SVR 率にも相関が認められた。さらに NS3-D168E または NS5A-L31M の変異を認めず、治療前 Y93H 相対定量系が陰性(<1%)であった症例では 100%(92/92)の予測率であり、耐性ウイルス測定の重要性が示された。特に DCV+ASV 治療においては NS5A-Y93 の耐性変異率が 27%で認められており、この領域の測定は治療効果予測に重要である。

一方 PCR Direct-sequence 法での NS5A-Y93H 変異の測定と Invader assay 相対定量測定との測定結果の一致率は 96%(125/130)であった。Direct-sequence 法で耐性ウイルスが検出されず non-SVR になった 1 例では Y93H 相対定量系で耐性ウイルスが検出され(5%)、Invader 法の有用性が示された。

また Invader 法定性系 NS3-D168E/T/V、NS5A-L31M/V 測定では、陽性例の治療効果との関係は示されたが、弱陽性例では SVR 例が多く認められ今後測定系の改良が必要と考えられた。

来年度以降当研究班は、製造販売後の DCV+ASV 併用療法施行例における耐性ウイルス(NS3-D168E、NS5A-L31M、-Y93H)の有無と治療効果についての多

数例での検討が必要である。また DCV+ASV 治療での non SVR 例における耐性ウイルスの長期的推移を新規測定系で検討も行う。またサイクリングプローブ法などの新規測定系の耐性ウイルス検出や DCV+ASV 治療における臨床効果との関係、ペグインターフェロン、リバビリン、DAA(テラプレビル、シメプレビル)治療における non SVR 例での耐性ウイルスの推移を新規測定系で検討する。さらに新たな内服治療(ポリメラーゼ阻害剤を含む)における耐性ウイルスの検出と治療効果との関係についても検討する予定である。

E. 結論

インターフェロンフリーの新規治療薬である DAAs 治療の効果に関する NS5A 領域 Y93H の変異を測定する Invader 法による相対定量系を確立した。この測定系を用いた DCV+ASV 治療の治験症例の成績を解析し、測定系の有用性を認めた。この測定系は、従来の PCR-direct sequence 法よりも簡便、安価でかつ定量測定可能な新規検査系であり、IFN フリーの内服治療(DCV+ASV 等)の効果予測に重要な情報を提供できる。このような新規検査系により治療前の詳細な効果予測が可能となり、C型慢性肝炎治療のガイドライン(「科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究」)において研究成果を反映し、診療指針の作成に貢献できると考えられる。

さらには IFN フリーの内服治療などの新規治療薬による効果を予測することにより、効果的な治療法が選択され医療費の削減に寄与する。

また全国的な医療の均てん化に貢献できるものである。

F.健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.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. ダクタスビル+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

2. 論文発表

1.田所 健一、鈴木 文孝、小林 万利子、川村 祐介、瀬崎 ひとみ、保坂 哲也、芥田 憲夫、小林 正宏、鈴木 義之、斉藤 聡、荒瀬 康司、池田 健次、熊田 博光. PCR-Invader を用いた HCV NS5A 領域 Y93H 変異検出法の開発. 肝臓 2014;55:720-722.

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

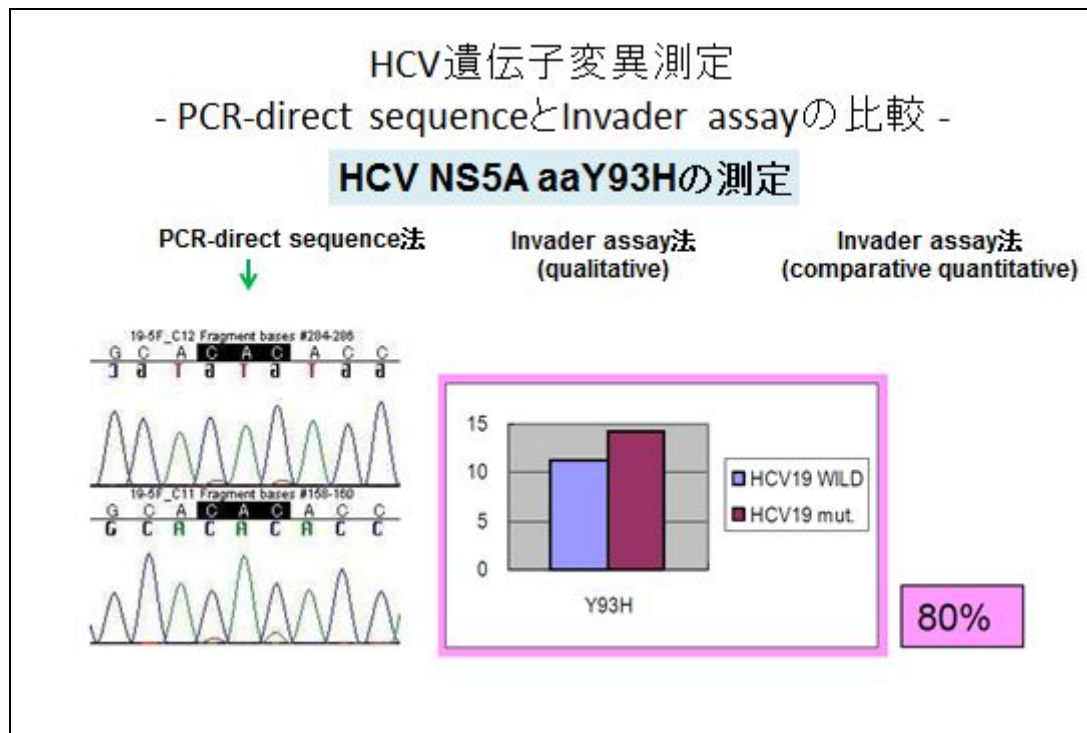
2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3.その他

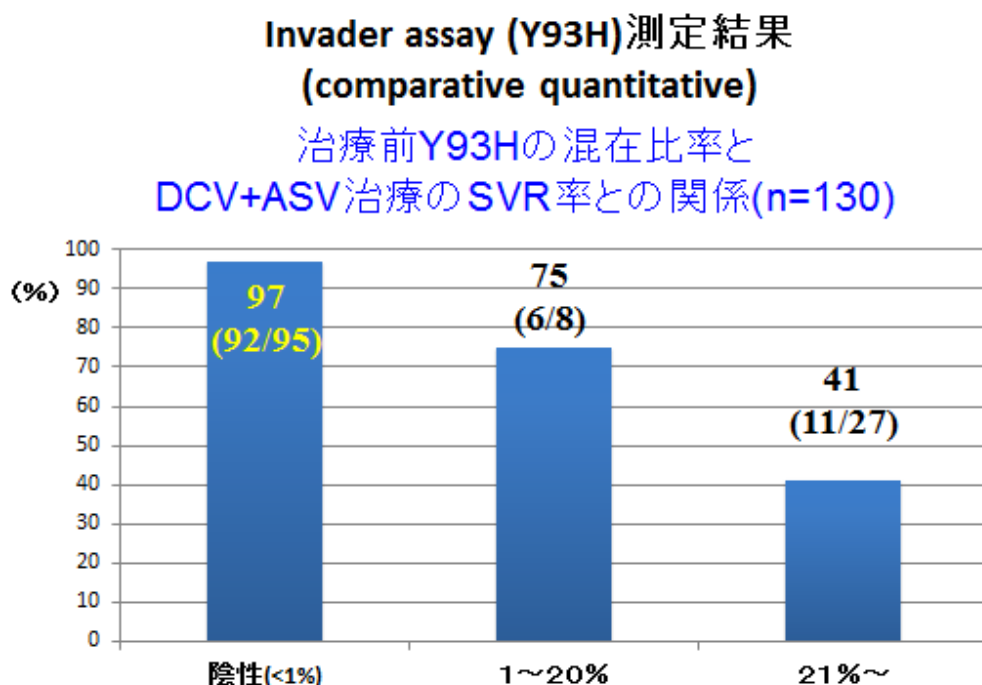
今回の研究内容については特になし。

図1. インターフェロンフリーの新規内服治療(ダクラタスビル+アスナプレビル)における治療効果に関するNS5A aaY93H 変異の測定系の確立(定性系と相対定量系)



Invader assay の相対定量系では、耐性ウイルスを定量的に測定可能であった。

図2. ダクラタスビル+アスナプレビル治療における治療前 NS5A aaY93H 相対定量系の測定値と治療効果との関係



Invader assay 定量測定系で耐性変異混在比率(<1%)では、高率にSVRが得られ測定の有用性が示された

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, <u>Suzuki F</u> , Nakayashu Y, Ochi M, Yamada I, Okanoue T	Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan.	Hpatol Res		Epub ahead of print.	2014
<u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H	Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine.J Gastroenterol.	J Gastroenterol	49	1094-1104	2014
Hara T, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H	Long-term entecavir therapy results in falls in serum hepatitis B surface antigen levels and seroclearance in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients.	J Viral Hepat	21	802-808	2014
<u>Suzuki F</u> , Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H	Virologic breakthrough in a patient with chronic hepatitis B by combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir.	Drug Des Devel	8	869-873	2014
Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fukushima T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: A Markov model.	Oncology	86	295-302	2014
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H	Evolution of simeprevir-resistant variants over time by ultra-deep sequencing in HCV genotype 1b.	J Med Virol	86	1314-1322	2014

Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Utility of Detection of Telaprevir-Resistant Variants for Prediction of Efficacy of Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection.	JCM	52	193-200	2014
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H	Correlation Between Hepatitis B Virus Surface Antigen Level and Alpha-Fetoprotein in Patients Free of Hepatocellular Carcinoma or Severe Hepatitis.	J Med Virol	86	131-138	2014
Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T	Impact of Virus Clearance for the Development of Hemorrhagic Stroke in Chronic Hepatitis C.	J Med Virol	86	169-175	2014
Tanaka M, <u>Suzuki F</u> , Seko Y, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H	Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B.	J Gastroenterol	49	470-480	2014
Kobayashi M, Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H	Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up.	J Gastroenterol	49	538-546	2014
Kawakami Y, <u>Suzuki F</u> , Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K	Telaprevir is effective given every 12 h at 750mg with pegylated interferon- α 2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT.	Antiviral Therapy	19	277-285	2014
Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H	HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleo(s)ide analogue therapy.	Liver Int		Epub ahead of print	2014

Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Kumada H	Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses amultipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study.	Hepato Res		Epub ahead of print	2014
Sezaki H, <u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobauashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients.	Hepato Res	44	163-171	2014
<u>Suzuki F</u> , Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N, Ishikawa H, Miyagoshi H, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Eric A Hughes, Kumada H	A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection.	Antiviral Therapy	19	491-499	2014