

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
Genotype 1 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨 Genotype 1 HCV の症例に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法効果の解析を行った。ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を行った 152 例の患者中、治療を完遂した 138 例について解析を行った。138 例中 125 例が SVR12 を達成した。HCV NS5A 領域の変異のない 112 例での SVR は 111 例（99%）、変異のある 26 例での SVR は 14 例（54%）であった。PCR-Invader 法で Y93 変異の割合を調べ、治療効果との関連を検討したところ、Y93H が 25%以下での 5 例は全例が SVR12 を達成していたが、26%以上の 20 例では 8 例（40%）のみが治癒していた。ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法では NS5A の変異を評価した後に治療を行うことが有用であることが示された。

共同研究者

池田裕喜、渡邊綱正（聖マリアンナ医科大学）

奥瀬千晃、鈴木通博（川崎市立多摩病院）

A．研究目的

C 型慢性肝炎の治療はインターフェロンフリー療法（DAA 療法）が第一選択になっている。肝移植の適応がある患者に対する DAA 療法も治療が開始されており、これまでの DAA 療法の効果と問題点をきちんと評価することが大切である。

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法は本邦で最初に導入された治療であり大きな役割を果たしたが、ウイルス排除に失敗した際の薬剤耐性、ことに NS5A 領域の薬剤耐性が生じ、これがなかなか排除されないことが問題になっている。

今回こうした患者の特徴や耐性株に関する検討を行った。

B．研究方法

聖マリアンナ医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、川崎市立多摩病院でダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を受けた HCV Genotype 1 に感染した患者の解析を行った。患者背景、検

査情報に加え、PVR-invader assay による薬剤耐性検査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は 1964 年のヘルシンキ宣言を遵守して行われた（聖マリアンナ医科大学倫理委員会承認、No. 2086）。

C．研究結果

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を行った 152 例の患者中、治療を完遂した 138 例について解析を行った。138 例中 125 例が SVR12 を達成した。HCV NS5A 領域の変異のない 112 例での SVR は 111 例（99%）、変異のある 26 例での SVR は 14 例（54%）であった。PCR-Invader 法で Y93 変異の割合を調べ、治療効果との関連を検討したところ（表 1）の通りであった。

治癒が得られなかった症例を（表 2）に示す。12 例の症例で SVR12 が得られなかった。Y93H の割合が高い症例は Breakthrough となる傾向があった。

89, 99-105, 2017.

D. 考察

ダクタラスビル・アスナプレビル併用療法が最初に上市された際には非治癒例の詳細はわからなかった。非治癒例では NS3, NS5A 領域に薬剤耐性変異 (Resistance Associated Substitution: RAS) が獲得されること、NS5A 領域の RAS は非治癒後も長期にわたって残存することが報告され、RAS を評価してから治療を開始することが推奨されるようになった。

本検討では非治癒例では Y93H の割合が 30%以上であった。ダイレクトシーケンスでも検出が可能なレベルである。Y93H は Daclatasvir の EC50 が野生株の 30 倍程度あり、臨床的には耐性となるため、Asunaprevir の効果が不十分であれば非治癒となると思われる。

PCR-Invader 法で Y93H の割合が高かった症例に Breakthrough が多かったことは興味深い。もともとのウイルス量に個人差があるわけなので量的な問題というよりは Y93H を持つ株の宿主への Fitness がよいことと関連することが想定されるが今後さらに検討が必要である。

E. 結論

Y93H が 30%以上を占める場合、ダクタラスビル+アスナプレビルでは SVR12 が低下するため、他の薬剤で治療すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med Virol.*

2. 学会発表

特になし

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