

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

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

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成27(2015)年 3月

## 研究報告書目次

## 目 次

I. 総括研究報告	
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 -----	1
熊田 博光	
II. 共同研究報告	
1. B型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$ 2aの長期治療成績に関する研究-----	35
岡上 武	
2. テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討に関する研究-----	43
中牟田 誠	
3. 内服2剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果に関する研究-----	50
鈴木 文孝	
III. 分担研究報告	
1. 核酸アナログ投与例のHBcAgおよびHBsAgの長期経過に関する研究 -----	53
松本 晶博	
2. HIV/HBV重複感染者におけるテノホビル投与に関する研究 -----	55
四柳 宏	
3. B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌についての検討に関する研究 -----	59
吉岡 健太郎	
4. 山形県における新規治療薬導入に対する標準的治療体制の構築に関する検討-----	64
上野 義之	
5. 薬剤耐性変異からみたC型肝炎の治療法の選択に関する検討 -----	66
坂本 穰	
6. TVR/PegIFN/RBV併用療法後の予後についての検討に関する研究 -----	73
川上 由育	
7. C型肝炎におけるDAA耐性変異とsimeprevir併用療法の治療効果に関する研究 -----	80
黒崎 雅之	
8. C型肝炎に対するSMV/PegIFN/RBV併用療法の抗ウイルス効果と副反応についてに関する研究 -----	82
竹原 徹郎	
9. 耐性変異を考慮したASV+DCV併用療法に関する研究 -----	86
中牟田 誠	
10. Invader法とDirect sequencing法を用いたHCV薬剤耐性評価に関する検討に関する研究 ---	92
清家 正隆	
11. 抗HCV治療後の肝機能改善効果と線維化・腫瘍マーカーの推移-IFN-free DAA2剤併用例とIFN併用治療例の比較-に関する研究 -----	94
豊田 成司	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	99
VI. 研究成果の刊行物・別刷 -----	119

**厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)**  
**平成 26 年度 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**  
**総括報告書**

**研究代表者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長**

研究要旨;平成 26 年度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班のガイドラインは、日本におけるエビデンスデータを基にウイルス性肝炎診療ガイドラインを作成した。平成 27 年 1 月版は、HCV genotype 1, C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインにおいて IFN 不適格/不耐容の症例において高・低ウイルス量ともに IFN フリーの薬剤 Dacrasvir + Asunaprevir 24 週間投与、前治療無効例は、Dacrasvir + Asunaprevir 24 週間、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Vaniprevir(12 週)投与とした。前治療無効例で Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合は治療前に NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましく測定法感度と結果の意義を十分理解して DAA を開始するか否かの判断に用いるべきである。Daclatasvir + Asunaprevir 投与期間中、肝機能(ALT/AST)の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT(GPT)が基準値上限の 5 倍以上に上昇した場合は治療の投与中止も含め治療法を再検討する。10 倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。ウイルス学的 breakthrough (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 Log IU/mL を超えて増加)が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevir の投与中止を考慮する。Daclatasvir + Asunaprevir は内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。Peg-IFN + Ribavirin(24 週間) + Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin(24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 24 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきである。平成 27 年 1 月版の HCV genotype 1, C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインの選択肢は、インターフェロン適格の初回・再燃例は、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Vaniprevir(12 週)の 3 剤併用投与とし、NS5A/NS3 領域の耐性検査が可能であれば、耐性変異株ありの症例では、3 剤併用投与とした。一方、耐性変異がない症例及びインターフェロン不適格/不耐容は Daclatasvir + Asunaprevir の内服剤とした。近未来には HCV genotype 1 においては、初回・再燃においても Daclatasvir + Asunaprevir 内服剤における治療が可能になると思われる。HCV genotype 2 の再治療においては、Peg-IFN 2b + Ribavirin(24 週間) + Telaprevir(12 週間)投与へ改訂した。B 型慢性肝炎治療の基本指針は、平成 26 年版と同様で血中 HBV DNA 量が持続的に一定以下となれば ALT も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらに HBs 抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下少する。したがって治療目標は、核酸アナログと IFN(PEG-IFN)を使用し、HBe 抗原陰性化と HBV DNA 量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的には HBs 抗原陰性化を目指すこととした。第 3 世代の Tenofovir は、Entecavir に比較して妊婦に対する安全性が高い。従って妊娠を希望する場合あるいは妊娠中に核酸アナログ製剤を使用する場合は Tenofovir を選択する。Tenofovir は Adefovir と同様で、尿細管障害に引き続いて糸球体障害、骨軟化症を起こす場合がある。中程度以上の腎機能障害 (eGFR < 50mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の場合は、Tenofovir の投与は推奨されない。Tenofovir 使用中は 3~6 ヶ月毎に血清リン値、eGFR の測定を行い、Adefovir に準じて減量を行う。Tenofovir を投与しても HBV DNA 量が 4 Log copies/mL を切らない場合、Entecavir を併用することも選択肢となる。平成 26 年度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より基礎・臨床研究に基づいたガイドラインは、日本人のエビデンスデータを基に作成し B 型・C 型肝炎の治癒率を向上させ日本における肝癌の発生を減少させることを目的とした。

## 実態調査協力施設

北海道厚生連札幌厚生病院消化器科  
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学  
中央大学理工学部人間総合理工学学科生物統計学  
国家公務員共済組合連合会虎の門病院本院・分院  
武蔵野赤十字病院消化器科  
信州大学医学部内科学講座  
山梨大学医学部肝疾患センター  
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学  
大阪府済生会吹田病院  
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学  
広島大学大学院分子病態制御内科学  
国立病院機構九州医療センター  
大分大学医学部第一内科学

### A. 研究目的

#### 、統一研究

平成 25 年度は、全国の研究分担員・研究協力員の施設で研究されたウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化のガイドラインを作成した。このガイドラインが広く治療が施行され多くの症例に役立つ事を目指し検討・作成した。

### B. 研究方法

#### 、統一研究

上記施設においてガイドライン作成のためエビデンスデータを作成し各テーマの成績の集積と解析を共同研究として行い、これらの治療法、治療成績をもとに B 型及び C 型慢性肝炎に対する治療法についてのガイドラインの修正、補足を行った。

#### 、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

### C. 研究結果

#### 、統一研究

(1)平成 27 年 C 型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針(表.1)

C 型慢性肝炎・肝硬変では肝機能の持続異常や高齢化に伴い肝細胞癌の発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な症例はできる限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。

IFN ベースの治療では Genotype、SNPs(IL28B)、ウイルスの変異(ISDR, Core70, IRRDR)、および薬剤耐性等により治療効果が異なることから、治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療法を決定することが望ましい。

DAA 製剤での治療では治療前から薬剤耐性関連ウイルスが一定頻度で存在し、さらに治療後も新たな薬剤耐性ウイルスが出現し、ウイルス排除ができない場合があることに留意する必要がある。

新たな治療薬の開発・治験が進んでおり、治療法の進歩を注視する必要がある。

#### 平成 27 年 HCV genotype 1 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン(表.2)

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインは、Genotype 1・高ウイルス量症例は、Peg-IFN+ ribavirin (24 週 )+ simeprevir :Sovriad (12 週間)併用投与または Peg-IFN + Ribavirin (24 週間)+Vaniprevir (12 週間)とした。Genotype 1 高ウイルス量症例には、TVR・PEG-IFN・RBV 併用も使用可能(ただし安全性、有効性を考慮し、TVR の投与量は原則 1500mg (3-0-3)とし体重、年齢により増減する。)とした。低ウイルス量症例は、IFN (24 週間)または Peg-IFN 2a:Pegasys (24-48 週間)とした。うつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては IFN + Ribavirin 併用療法を考慮する。肝疾患進行例への Simeprevir 3 剤併用療法では、ビリルビン値が上昇し肝不全など重篤な副作用が出現する可能性があり、十分注意して治療を行う必要がある。

#### 平成 27 年 IFN 単独または PEG/RBV 再燃例の再治療のガイドライン-1(表.3)

Genotype 1 (高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir:Sovriad (12 週間)併用療法または Peg-IFN + Ribavirin (24 週間)+Vaniprevir

(12週間)併用療法とした。しかし、Genotype 1 前治療再燃例では、安全性の面から Simeprevir 3 剤併用療法または Vaniprevir (24 週間) 3 剤併用療法を第一選択とするが、薬剤の耐性変異などを考慮して Telaprevir 3 剤併用療法の安全性が高いと考えられる症例では、選択することも可能である。その場合、Telaprevir の投与量は 1,500mg を基本とし、適宜増減する。

#### 平成 27 年 Genotype 1、IFN 不適格/不耐容、前治療無効例のガイドライン(表.4)

FN 不適格/不耐容は、Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間。前治療無効例は、Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間)、Peg-IFN + Ribavirin (48 週間) + Simeprevir (12 週間) または Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Vaniprevir (24 週間) とした。

前治療無効例では治療前に NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

Daclatasvir + Asunaprevir 投与期間中、肝機能 (ALT/AST) の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の 5 倍以上に上昇した場合は、治療の投与中止も含め治療法を再検討する。10 倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。

ウイルス学的 breakthrough (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 Log IU/mL を超えて増加) が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevir の投与中止を考慮する。Daclatasvir + Asunaprevir は内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。Genotype 1a 型に対する Daclatasvir + Asunaprevir の治療効果は限定的である (22%; 2/9)。

#### 平成 27 年 IFN 単独または PEG/RBV 無効例の再治療のガイドライン-2(表.5)

Genotype 1、前治療無効例では、Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間) を考慮する。ただし治療前に NS5A (L31M/V, Y93H)・NS3 (D168) 領域の耐性ウイルスが存在する症例では著効率が低下する可能性が高いことから、Simeprevir もしくは Vaniprevir 3 剤併用療法も考慮する。認容性の観点から、うつ症状・うつ病などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出

現リスクの高い症例に対しては、Daclatasvir+Asunaprevir (24 週間) を考慮するが、IFN + Ribavirin 併用療法も選択可能である。

#### 平成 27 年 HCV Genotype 1 薬剤耐性の観点からみた Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合の注意点(表.6)

Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいが、測定法感度と結果の意義を十分理解して DAA 製剤での治療を開始するか否かの判断に用いるべきである。

Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2 4 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきである。

#### 各薬剤の NS3/4A 領域および NS5A/B 領域の耐性変異と交叉耐性の図を示す。(表.7.8.9)

#### HCV Genotype 1 インターフェロン治療と経口剤治療の選択肢(2015 年 1 月 28 日改訂)(図 1)

Interferon 適格の初回・再燃例は、Simeprevir または Vaniprevir 3 剤併用療法とした。

Interferon non-responder で耐性検査が可能であり NS5A/NS3 の耐性変異株ありは、Simeprevir または Vaniprevir 3 剤併用療法とした。

NS5A/NS3 の耐性変異株なし、再度の Interferon 治療を希望しない患者および不適格未治療/不耐容は、Daclatasvir + Asunaprevir の経口 2 剤とした。

#### 平成 27 年 HCV Genotype 2C 型慢性肝炎に対する治療ガイドライン(表.10)

Genotype 2 初回治療で高ウイルス量症例は、Peg-IFN 2b: Peg-Intron + Ribavirin (24 週間) または IFN + Ribavirin (24 週間) とし、低ウイルス量症例は、IFN (8 ~ 24 週間) または Peg-IFN 2a (24 ~ 48 週間) とした。再治療症例は、Peg-IFN 2b + Ribavirin (24 週間) +

Telaprevir(12 週間)投与とした。Genotype 2 高ウイルス量症例においては、うつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては IFN + Ribavirin 併用療法を考慮する。IFN 不耐容症例では、IFN free の次世代治療まで待つことも選択肢のひとつとなる。Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療においては、2 週以内に HCV RNA が陰性化する症例では、8~16 週に短縮することも可能である。Genotype 2 再治療では、Telaprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevir の投与量は 1,500 mg を基本とし適宜増減する。認容性の観点から、Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN 2b または 2a/RBV、または IFN /RBV 併用療法を選択する。

### C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3(表.11)

#### C) 進展予防(発癌予防)の治療

1. プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法および ribavirin 併用療法の非適応例あるいは ribavirin 併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50 歳以上 F2 以上)では、IFN の副作用の素因を考慮し、発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお、IFN 製剤は 300 万単位/日を 3 回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg 製剤を除く)も可能である。また Peg-IFN 2a 製剤を使用する場合は 90 µg/日を 1 回/1-2 週を使用する。
2. IFN 非適応例および IFN で ALT 値、AFP 値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療の ALT 目標値は stage 1(F1)では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2-3(F2-F3)では、極力正常値 ALT 30 IU/L に control する。

### 肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン(表.12)

従来と同様に、血小板と ALT 値を基準にして 4 つの群に分けている。ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。従って、血小板が 15 万以上で ALT 30 IU/L 以下の

症例では、2 ヶ月から 4 ヶ月ごとに血清 ALT 値をフォローし異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮した。一方、血小板 15 万未満の症例は、線維化進展例がかなり存在するため、慢性肝炎治療に準じて抗ウイルス療法を考慮。経過観察の場合は、2-4 ヶ月毎に血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。

一方、ALT 値が 31 から 40 IU/L に関しては、本年は血小板値、年齢に拘わらず、慢性肝炎の治療に準じることとした。PNALT であっても高齢化とともに発がんリスクが高くなることから年齢を考慮して治療を決定することが望ましい(IFN free の次世代治療を待つ場合も、高齢者では発癌リスク高くなることに留意する必要がある。)

### 平成 27 年の C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準(表.13)

#### 1. Peg-IFN + Ribavirin + Protease Inhibitor 3 剤併用療法の場合

治療開始 12 週後に HCV RNA が陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中に HCV RNA が breakthrough(2 回連続して HCV RNA の最低値から 2 Log IU/mL を超えて増加)した場合は治療を中止する。

2. Peg-IFN または + Ribavirin 2 剤併用療法の場合 Peg-IFN 2b + Ribavirin 併用療法を行っても投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時に比し 2 Log IU/mL 以上低下がなく HCV RNA が陽性(Real time PCR 法)で、36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治療目的の治療は中止する。

しかし、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時に比し 2 Log IU/mL 以上低下し、ALT 値が正常化した症例は、48 週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を期待する。

#### 3. IFN 単独投与の場合

進展予防(発癌予防)の治療で、IFN 製剤投与開始 6 か月以内に ALT 値 and/or AFP 値の有意な改善が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため治療を中止する。

### ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン(表.14)

## A) C 型代償性肝硬変

経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間)

1. IFN 不適格/不耐容例、前治療無効例に対して経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間) の治療が推奨される。この際、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

治癒目的の IFN 療法

1. C 型代償性肝硬変に対する Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間が適応外の場合は、治癒率を考慮して、副作用に注意しながら Peg-IFN + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

2. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変症例への Peg-IFN + Ribavirin 併用療法の投与期間延長 (72 週間投与) の基準として、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時に比し 2 Log IU/mL 以上低下するが、HCV RNA が陽性 (Real time PCR 法) で 36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週 (トータル 72 週間) に投与期間を延長する。

3. Genotype 1 かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態や Hb 値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN (IFN : Feron あるいは IFN : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい (なお、IFN 自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射も可能である)。うつ病・うつ状態や Hb 値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN (IFN : Feron あるいは IFN : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい。(なお、IFN 自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射も可能である)。

## 平成 27 年肝硬変に対するガイドライン補足(表.15)

1. Peg-IFN + Ribavirin 併用療法が行えない C 型代償性肝硬変に対する IFN の単独療法は、HCV RNA が 12 週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様 48-72 週間の長期投与が望ましい。

2. C 型代償性肝硬変に対する IFN 投与 (ribavirin 併用療法を含む) で 12 週以上経過しても HCV RNA が陰性化しない症例は、発癌予防を目指した 3MU/日、週 3 回投与の長期投与を行うが投与開始 6 カ月以内に ALT 値 and/or AFP 値の有意な改善がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。

3. 血小板値が 5 万以下の C 型肝硬変では、IFN の治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後 IFN (ribavirin 併用を含む) 治療を行うことが可能である。

## 平成 27 年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン 2(表.16)

### B) B 型肝硬変 治癒目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31 IU/L 未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。

2. B 型肝硬変 (代償性・非代償性) 症例への初回核酸アナログ製剤は Entecavir または Tenofovir DF を、一方、Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine + Tenofovir DF または Entecavir + Tenofovir DF 併用療法とする。

3. B 型肝硬変 (代償性・非代償性) 症例への核酸アナログ投与は、HBs 抗原が陰性化するまで長期投与する。

### C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

C 型肝硬変で治癒目的の IFN 治療が無効であった症例には ALT 値、AFP 値の低下を目指し IFN (IFN : Sumiferon) の少量長期療法を行う (IFN 自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する)。または、ALT 値改善を目指し SNMC、UDCA などの肝底護療法を行う。

2. B 型肝硬変および肝細胞癌治癒後の症例で HBV DNA 量 2.1 Log copies/mL 以上を示す例では核酸アナログ製剤で HBV DNA 量を低下させ再発予防を目指す。

3. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤 (Livact) を使用して発癌抑制を目指す。

## ガイドラインエビデンス

### [C 型肝炎]

#### DCV+ASV

Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Once-daily s Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. Hepatology 2014; 59: 2083-91. (Level 2a (6))

Phil McEwan, Thomas Ward, Kumada H, et al.

Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C Genotype 1b. *VHRI* 2014; 3C: 136-45. (Level 2b (3))

Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual Therapy With the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders. *Hepatology* 2012; 55: 742-48. (Level 2a (6))

Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2013; 58: 655-662. (Level 2a (6))

Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol* 2013; 58: 655-62. (Level 2a (6))

### **SMV**

Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection; The CONCERTO-4 study.

*Hepatol Res* 2014; Epub ahead of print. (Level 1b (6))

Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014;

49: 941-53. (Level 1b (6))

Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014; 6: 1219-27. (Level 1b (6))

Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Evolution of simeprevir-resistant variants over time by ultra-deep sequencing in HCV genotype 1b. *J Med Virol* 2014; 86: 1314-22. (Level 2b (4))

Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 138-47. (Level 1b (6))

Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. *JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1*. *Hepatol Res* 2014; 44: 59-70. (Level 1b (3))

### **TVR**

Kumada H, Sato K, Takehara T, et al. Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2014 Epub ahead of print. (Level 1b (6))

Kishi A, Hayashi N, Kumada H, et al. Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J AM ACAD DERMATOL* 2014 ; 70(3) : 584-6. (Level 2b (4))

Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, et al. Utility of



Detection of Telaprevir-Resistant Variants for Prediction of Efficacy of Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. JCM 2014 ; 52 : 193-200. (Level 2b (4))

Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Kumada H, et al. Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2014 Epub ahead of print (Level 2b (4))

Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78-84. (Level 1b (4))

Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2012; 19: 134-42. (Level 2a (4))

Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, et al. 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 2014; 19: 277-85. (Level 1b (6))

Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, et al. Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peg-interferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatol Res 2013; 43: 691-701. (Level 1b (6))

Furusyo N, Ogawa E, Nakamura M, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Hepatol 2013; 59: 205-12. (Level 2a (4))

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Region and Genetic Variation Near the Interleukin 28B Gene Predict Viral Response to Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin. Hepatology 2010; 52: 421-9. (Level 4 (6))

PNLT

Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. Hepatol Res 2008; 38: 27-36. (Level 4 (1))

IFNの発がん抑制

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nation multicenter cooperative study. J Gastro 2013; 48: 382-90. (Level 3 (3))

Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. Hepatol Res 2007; 37: 490-7. (Level 3 (6))

Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged patients with chronic hepatitis C. J Med Virol 2007; 79: 1095-1102. (Level 4 (6))

PEG-IFN+RBV

熊田博光、岡上武 C型代償性肝硬変を対象としたペグインターフェロン アルファ-2b とリバビリン併用投与試験

肝臓 2012;12:803-13. (Level 2a (4))

IFNβ

Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, et al. Efficacy of reduction therapy of natural human β-interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load. Hepatol Res 2012; 42: 949-57. (Level 4 (6))

Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy of Natural Human Interferon Beta and Ribavirin in Chronic Hepatitis C patients. Internal Med 2011; 50: 2083-8. (Level 4 (6))

## (2) B型慢性肝炎治療

### 平成 27 年 B 型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針 (表.17)

血中 HBV DNA 量が持続的に一定以下となれば ALT 値も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらに HBs 抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。従って治療目標は、核酸アナログと IFN (Peg-IFN) を使用し、HBe 抗原陰性化と HBV DNA 量を持続的に低値に保つことを第一とし、最終的には HBs 抗原陰性化を目指す。

ただし、HBV 持続感染者は通常、1) 免疫寛容期、2) HBe 抗原陽性慢性肝炎期、3) HBe 抗体陽性慢性肝炎期、4) 非活動性慢性肝炎期、5) 回復期 (HBs 抗原陰性期) のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で 1) ~ 5) の経過をとるため、治療に際しては HBV carrier の natural history を十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決めることが重要である。

治療薬剤には IFN (Peg-IFN) 核酸アナログ (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF) がある。IFN

(Peg-IFN) の抗ウイルス効果は弱い耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、Entecavir, Tenofovir DF では耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。

治療適応決定には HBV DNA 量、ALT 値、肝病変 (炎症、線維化) の程度が重要で、年齢、性、HBV 遺伝子型 (母子感染で Genotype C かつ高ウイルス量例は IFN に抵抗性) なども参考にする。治療に際しては、特に 35 歳未満、Genotype A、B、ALT 値 31 IU/L 以上の症例では、HBs 抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35 歳以上で Genotype C、ALT 値 31 IU/L 以上の例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs 抗原陰性化は極めて困難なことから、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。た治療開始時期や治療法を決める事が重要である。

### 平成 27 年 B 型肝炎の抗ウイルス療法の基本 (表.18)

PEG-IFN: 48 週投与を基本とし、HBe 抗原陽性、陰性に拘わらず HBV DNA 量が 4 log copies/mL 以上で ALT 31 IU/L 以上を呈する症例をその適応とする。1) 核酸アナログ製剤: LAM は耐性株出現頻度が高く、ADV は単独投与では耐性株と腎障害の点から第一選択の薬剤とはならない。効果と副作用の面から第一選択は entecavir (ETV) または tenofovir (TDF) である。耐性株への対応: LAM 耐性あるいは LAM & ADV 投与例は TDF (TDF で不十分なら ADV ETV を加える) に切り替える。ETV 耐性例は稀であるが、耐性出現時は TDF あるいは ETV & TDF に切り替える。TDF は投与開始 5 年までは耐性株出現の報告は無いが、もし耐性株が出現すれば ETV を加える。

### 平成 27 年 35 歳未満の治療のガイドライン (表.19)

治療開始基準は、HBe 抗原陽性・陰性ともに ALT > 31 IU/L で HBV DNA 量 4 log copies/mL 以上とし、肝硬変症は、2.1 log copies/mL 以上の症例とした。HBe 抗原陽性例の治療法は、Peg-IFN 2a (48 週)

または IFN 長期投与 (24 48 週) HBV DNA が 7 Log copies/mL 以上の症例は、Entecavir または Tenofovir DF の先行投与を考慮する。線維化進行例 (血小板 15 万未満 or F2 以上) には、最初から Entecavir または Tenofovir DF を第一選択とした。HBe 抗原陰性例は、HBV DNA が 7 Log copies/mL 以上の症例は、Peg-IFN 2a (48 週) を第一選択としたが、Entecavir または Tenofovir DF の先行投与を考慮する。線維化進行例

(血小板 15 万未満 or F2 以上)には、最初から Entecavir または Tenofovir DF とした。代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir または Tenofovir DF とし HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31IU/L 未満でも治療対象となる。とした。

1) HBe 抗原陽性者は、6～12ヵ月間経過観察し自然経過で HBe 抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療を考慮する。

2) IFN 自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する。

3) 高ウイルス量(7 log 以上)症例は、IFN の効果は限定的であり、まず Entecavir または Tenofovir DF を投与し、ウイルス量を十分に抑制した後に PEG-IFN に切り替えることを考慮する。

4) 非代償性肝硬変では Tenofovir DF で乳酸アシドーシスを来すことがあり定期的フォローが必要である。

#### 平成 27 年 35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表.20)

35 歳以上の治療開始基準は、35 歳未満と同様に HBe 抗原陽性・陰性ともに ALT<sub>31</sub> IU/L 以上で HBV DNA 量 4 log copies/mL 以上とし、肝硬変症は、2.1log copies/mL 以上の症例とした。HBe 抗原陽性の治療法は、Entecavir または Tenofovir DF Peg-IFN 2a または IFN 長期投与(~48 週)とする。Genotype A, B では IFN の感受性が高く、投与可能な例には IFN(PEG-IFN)製剤の投与が好ましいが、7log copies/ml 以上の例では ETV または TDF 単独あるいはこれらを先行投与後に PEG-IFN を選択。

HBe 抗原陰性の治療法は、Entecavir または Tenofovir DF Peg-IFN 2a(48 週)Genotype A, B では IFN の感受性が高く、投与可能な症例には IFN 製剤の投与が好ましい。2)3)4)5) 代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir または Tenofovir DF (代償性・非代償性) HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31IU/L 未満でも治療対象となる。とした。

HIV 合併症例は、Entecavir の使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるため、Tenofovir DF を投

与する。

#### 平成 27 年 Lamivudine 投与中の B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療のガイドライン(表.21)

2.1 log copies/mL 未満が持続する症例は、Lamivudine の変異株も少ないことから、原則 Entecavir の 0.5mg/day または Tenofovir DF 300mg/日に切り換えとした。一方、2.1 log copies/mL 以上の症例で現在、Lamivudine の変異株が無い症例は Entecavir の 0.5mg/day または Tenofovir DF 300mg/日に切り換え可能とした。しかし、Lamivudine の変異株が既にあり、viral breakthrough (HBV DNA 量が最低値より 1 log copies/mL 以上の上昇)を認めた症例に関しては、Entecavir+ Tenofovir または Lamivudine + Tenofovir 併用療法とした。

#### 平成 27 年 Entecavir 単剤投与中の B 型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン (表.22)

2.1 log copies/mL 未満が持続する症例は、原則 Entecavir の継続投与とした。3 年以上経過しても 2.1 log copies/mL の症例で Entecavir 耐性存在する場合は Lamivudine + tenofovir 併用療法あるいは Entecavir+ tenofovir を併用投与する。なしの場合でも tenofovir DF に切り替えも可とした。

#### Tenofovir DF の使用に際しては、以下の事項を参考

(表.23)または注意をすること、tenofovir DF は、entecavir に比較して妊婦に対する安全性が高い。従って妊娠を希望する場合あるいは妊娠中に核酸アナログ製剤を使用する場合は tenofovir DF を選択する。

Tenofovir DF は、adefovir 同様尿細管障害に引き続いて糸球体障害、骨軟化症を起こす場合がある。中程度以上の腎機能障害(eGFR<50ml/min/1.73m<sup>2</sup>)の場合は、Tenofovir の投与は推奨されない。Tenofovir DF 使用中は 3-6 ヶ月毎に血清リン、eGFR の測定を行い、Adefovir に準じて減量を行う。Tenofovir DF を投与しても HBV DNA が 4 logcopies/mL を切らない場合、Entecavir を併用することも選択肢となる。

#### Adefovir または Tenofovir DF 投与例での Fanconi 症候

## 群発症予防のための Adefovir/Tenofovir DF 減量の目安(表.24)

血清リン値 2.5mg/dL 以下が持続し、治療開始時と比較して、eGFR が 30%以上低下する症例 血清リン値 2.0mg/dL 以下が持続する症例は、Adefovir の場合は、10mg/日から 10mg/隔日投与とし、Tenofovir の場合は、300mg/日から 300mg/隔日投与へ減量することとした。

### 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 (表.25、図.2)

1. HBV DNA 量が低値・ALT 値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時には HBV DNA 量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため注意が必要である。  
2 HBs 抗原陰性例でも、HBc 抗体、あるいは HBs 抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後に HBV DNA 量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため、経時的に HBV DNA 量を測定し、HBV DNA が陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する。(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする。)

## ガイドラインエビデンス

### [B 型肝炎]

#### PEG-IFN 2a

林 紀夫、清澤研道、坪内博仁、他。B 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン 2a の有効性及び安全性の検討。肝臓、2012;53:135-146.(Level 1b)

#### IFN

Arase Y, Chayama K, Tsubota A, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of natural interferon- $\alpha$  therapy for e-antigen-negative chronic hepatitis B patients with abnormal transaminase levels. J Gastroenterol 1996; 31: 559-564. (Level 1b)

Arase Y, et al. Rndomized, controlled trial of

natural interferon- $\alpha$  therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. Hepatol Res 2002; 23: 98-104.(Level 1b)

Suzuki F, et al. Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2004;39: 969-974.(Level 2b)

Suzuki F, et al. Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2012;47:814-22. (Level 2b)

#### ETV

Hara T, Suzuki F, Kawamura Y, et al. 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 2014; 21: 802-8. (Level 2b (4))

Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. Journal of Hepatology 2010; 52: 791-799. (Level 1b)

Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. J Hepatol. 2012; 57: 508-14. (Level 2b)

#### TDF

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Virologic breakthrough in a patient with chronic hepatitis B by combination treatment with tenofovir

disoproxil fumarate and entecavir. Drug Des Devel 2014; 8: 869-73. (Level 2b (4))

Law YF, Sheen IS, Lee CM et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease. Hepatology 2011; 53:62-72. (Level 1b)

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology 2011;140:132-143. (Level 1b)

Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2013 Aug 12. doi: 10.1002/hep.26686. (Level 2b)

#### LAM+ADV

Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al. 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 2014; 49: 1094-104. (Level 2b (4))

#### LAM から TDF に切り替え

van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology 2010;51:73-80. (Level 2b)

#### LAM から ETV に切り替え

Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, et al. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence

of lamivudine resistance. J Gastroenterol. 2009; 44: 864-70. (Level 2b)

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:892-8. (Level 2b (3))

Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. Hepatol Res. 2011; 41: 505-11. (Level 1b (3))

Adefovir または Tenofovir DF 投与例での Fanconi 症候群発症予防のための Adefovir/ Tenofovir DF 減量の目安のガイドラインエビデンス

Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Sakaguchi H, et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. J Viral Hepat. 2010;17:123-9. (Level 2b)

Tanaka M, Suzuki F, 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. 2013 Mar 26. (Level 2b)

#### 臨床共同研究

研究班の共同研究として以下の3つのテーマについて担当班員を中心として全国の班員・班友の施設にて研究しデータを集積し平成27年の治療効果・副作用対処について報告した。

B型慢性肝炎に対する Peg-IFN 2a の長期治療成

## 績-岡上 武班員

目的: B型慢性肝炎に対する Peg-IFN 2a の5年間の長期治療成績をまとめた。治療後の各治療効果判定結果の推移、治療中・後の HBV DNA, HBeAg, ALT の経過、治療5年後の著効に関連する因子の検討を行った。全国の班員・班友の施設で Peg-IFN 2a 24-48週投与した B型慢性肝炎 163例中治療終了後5年間経過観察できた 127例(男性 82例 年齢中央値 67歳) 治療効果判定は、著効: 治療終了5年後 HBeAg(-)で ALT 30IU/L以下且つ、治療開始時 HBeAg(+)の場合、HBV DNA 5log以下開始時 HBeAg(-)の場合、HBV DNA 4log以下、非著効、他治療と判定した。治療終了5年後判定は、著効: 29例(23%)、著効以外: 98例(77%)であった。PEG-IFN 2a単独治療で治療終了5年後に著効を呈する事に寄与する因子は、性別で女性は、男性に比し優位(P=0.003)高率であったが、年齢、HBV genotype、過去の IFN 歴、投与期間、開始量、減量の有無、総投与量に差は認められなかった。著効と著効以外の背景因子で差が認められたのは、終了時 HBV DNA が低く(P=0.003)、開始時と終了時の HBV DNA の差が大きく(P=0.019)、投与終了後1年後および3年後の HBV DNA が低値(P<0.001:0.033)であることであった。Peg-IFN 2a 治療終了後5年間経過観察可能: 127例中他の抗ウイルス治療を行わず経過観察可能は、40例(31.4%)であった。40例の治療成績は、著効は 29例(72.5%)であった。B型慢性肝炎への Peg-IFN 2a 投与後5年間の血清 HBV DNA, HBe 抗原, ALT 値の推移は、血清 HBV DNA, HBeAg, ALT は、治療終了時低下したのち、終了6か月後に増加した。終了後1~5年に HBV DNA, HBeAg, ALT が再度低下した。著効例が増加したこともあるが、肝炎が再燃した症例は他治療に移行したことが主な理由であった。5年後の著効に寄与する因子は、Peg-IFN 2a 開始前の因子で、著効に有意に関連した因子は、女性(性別)のみであった。35歳未満の女性に著効の割合が高い傾向を認めた。開始前の HBV DNA や、投与量・投与期間は、著効と著効以外の間で差を認めなかった。

テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討-中牟田 誠班員

対象: 市販後のテノホビル投与症例の全体像、初回投与症例、前治療からのテノホビル切り替え症例の現状を検討した。TDF 使用の多くは全治療からの変更症例で初回・変更ともにより抗ウイルス抑制作用であった。しかし、初回症例では血清クレアチニンが上昇し切り替え症例では血清リンが低下していたが、切り替え3ヶ月めでは今のところ腎機能の改善は認められていなかった。テノホビルは、保険承認からまだ経過期間が短いこともあり今後以下の課題を来年度も検討することとなった。

2015年5月より長期投薬可能となることから症例数の増加が見込まれることから観察期間の延長・長期投与の効果の検討・腎機能・血清リン値の長期推移・腎障害・血清リン値低下の有無による背景比較・テノホビルによるアデホビルの腎障害の改善の有無

内服2剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果-鈴木 文孝班員

DCV+ASV 併用療法施行例 140例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討しところ SVR 率は 84%であった。PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定した結果、耐性なしの症例の SVR 率は 97%であったが、耐性ありの症例は SVR 率は 54%と低率であった。NS3 領域の aaD168、NS5A 領域の aaL31 と aaY93 の3ヵ所すべて wild の症例での SVR 率は 98%と高率であった。

副作用中止 9例中 1例で開始前 NS5A 領域の aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。

## 、個別研究

### (1) B型肝炎

松本らは、核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過を研究し HBsAg の自然変化には緩徐に低下する時期と急速に低下する時期が見られる。LAM, LAM+ADV, ETV の治療においては、HBsAg の変化は自然経過の範囲内であった。HBcrAg の自然経過は、seroconversion の年齢が遅れるほど緩徐に低下していた。炎症の強い時期には抗原量は一時的に高値を示すが、炎症が治まると基底の変化に戻ることを報告した。

四柳らは、HBV/HIV 重複感染例に対する抗 HBV 療法

について検討し抗 HBV 作用を有する核酸アナログを2剤投与することで多くの症例で HBs 抗原の消失が得られるが、感染からの経過が短いこと、HBV Genotype A かつ HBeAg 陽性例であることなどが高い効果の原因と推測されたことを報告した。

吉岡らは、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌について研究し今年度は 2004 年から測定を開始した B 型慢性肝炎患者のその後の肝硬度測定の結果をまとめて、抗ウイルス療法による肝硬度の低下と肝発癌の関係を検討した。治療経過における肝硬度の変化は、治療前から治療 2 年後までは有意に低下し、その後は低値を維持した。発癌に関する検討では、発癌群の肝硬度は、治療前と最終測定時に有意差は認めなかった。一方非発癌群では最終測定時は治療前に比べ有意に低値を示した。発癌群は治療前から非発癌群に比べ有意に高値を示し、さらに最終測定時においても有意差を認めた。以上から FibroScan を用いた非侵襲的に計測可能な肝硬度測定は、B 型慢性肝炎の治療経過観察に有用であることが示唆されたことを報告した。

## (2) C 型肝炎

上野らは、山形県における新規治療薬導入に対する標準的治療体制の構築 IFN フリー治療は忍容性が高い反面、薬剤耐性の評価と治療対象の選択について、これまで以上に高い専門性が必要とされている。一方耐性変異の測定は保険適応外であり、一般病院における治療導入の課題となっている。本県ではより安全に新規治療薬導入ができるよう、医療費助成申請の際に耐性変異測定の有無を記載する項目がある。そのため、やまがた肝炎ネットワーク内の専門医療機関を対象に、診療連携拠点病院が中心となり、治療前耐性変異スクリーニングを実施することで IFN フリー治療の標準的治療体制の構築を試みており、その中間解析を行った。NS5A を含む過去の IFN フリー治療完遂例における再燃例の耐性変異の推移を研究した。本県の DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18%にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。IFN フリー治療の標準化を目指し、県内の肝炎専門医療機関を対象に治療前耐性変異を測定し、治

療導入支援を試みた。現時点では本県の治療導入は耐性変異を有していない症例に積極的に行われていた。治療完遂例の中の再燃例では、変異の残存と新たな耐性変異が出現している例がみられ、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。このような耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後の課題であることを報告した。

坂本らは、薬剤耐性変異からみた C 型肝炎の治療法を選択するために NS3 protease 阻害剤および NS5A 阻害剤耐性の変異を研究した。SMV failure 例ではいずれも D168 の耐性変異が出現していた。D168 の minor mutation は治療前から存在していた可能性がある。Direct sequencing では検出できない変異を Invader assay では検出できる可能性がある。Invader assay の結果は、ASV+DCV 治療の早期の治療反応性と関連する可能性がある。NS5A-Y93H 変異は、IL28B TT、コア 70 アミノ酸置換、ISDR/IRRDR と関連する。とくに、IFN 感受性が高いと考えられる症例での頻度が高い。現時点では、NS3 および NS5A 領域の DAA 耐性変異を検討して治療方針を検討する必要がある。今後、未治療例に ASV+DCV 治療が適応になってもとくに Y93H 変異例は、IFN base の治療効果が高い可能性があることも考慮する必要があることを報告した。

川上らは、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研究を行ない Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法治療後の発癌は 1.7 年の観察期間において HCVcore70aa に変異がある治療後 AFP 高値(10 µg/dl )の症例に多く認めたことを報告した。

黒崎らは、C 型慢性肝炎における DAA 耐性変異と Simeprevir 併用療法の治療効果について研究し direct sequencing 法における NS3 領域の Q80L と NS5A 領域の Y93H の変異は、Simeprevir 併用療法の治療効果と関連はない。ことを報告した。

竹原らは、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し

SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性は、治療 8 週以降に ALT 上昇を伴う症例を認め高ビリルビン血症には、ITPA SNP が関係しており治療中止率は 7.2%であり、年齢による差を認めなかった。SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果は、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%であり著効 (SVR4) には、前治療歴、肝線維化進展度、IL28B SNP、Core70 変異、血小板数、GTP 値、RBV 投与量が関与する可能性が示唆された。

TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例に対する治療効果は、TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例 8 例において、治療前に TVR と SMV の交叉耐性は認めなかった。著効 4 例、再燃 2 例、Breakthrough 2 例であった。Peg-IFN/RBV 無効例において、SMV/Peg-IFN/RBV が非著効となる可能性が示唆されたことを報告した。

中牟田らは、耐性変異を考慮した ASV+DCV 併用療法の耐性変異の実態と治療成績 (治験)、実臨床における耐性変異の位置づけ、耐性変異に対する方策の研究を行い、Y93H+L31M の二か所に変異がある症例は、次世代薬が有効と考えられ Y93 の変異株ありの症例には、スタチン製剤を併用すると HCV RNA の減量が大きいことを報告した。

清家らは、Invader 法と Direct sequence 法を用いた HCV 薬剤耐性評価に関する研究を行い両者の測定結果は大部分が一致していたが、一部乖離する症例があり、今後のさらなる研究が必要であると考えられた。内服 2 剤の導入後の経過は概ね良好であることを報告した。

豊田らは、C 型慢性肝障害 (肝炎、非代償性肝硬変) に対し、daclatasvir (DCV)、asunaprevir (ASV) の経口 2 剤による IFN フリー DAA 治療が可能となり、高い抗 HCV 効果を示している。しかし、DCV/ASV 治療における長期的肝疾患の進展抑制効果 (肝線維化、肝発癌) に関しては、現時点では明らかではないことから、IFN free DAA 2 剤 (DCV/ASV) 治療における、肝機能・線維化マーカー・腫瘍マーカーの改善効果について、IFN 併用治療 [PEG-IFN + RBV の 2 剤、あるいは、プロテアーゼ阻害剤 (PI) との 3 剤併用] の研究を行い IFN free DAA 2 剤

(DCV/ASV) 治療例では、治療開始後早期に HCVRNA 量、ALT 値の低下傾向を認め、治療終了後へ続く肝機能改善傾向を示した。SVR に限定して IFN ベースの治療例 (PR2 剤、あるいは PI との 3 剤併用) と比較しても、線維化進展例が多めの DCV/ASV 群において、AFP や FIB-4 index の低下、肝癌発生に関して、不良な結果は認めなかった。今後、観察期間を延長した多数例での検討が必要であると報告した。

#### D. 考察

平成 26 年度のガイドラインを作成するため班員・班友の施設での基礎研究と臨床データを統一研究として集積しエビデンスデータを参考にして作成した (各共同研究報告書を参照)。C 型慢性肝炎の治療薬は、毎年新しい薬剤が認可されており今年度は、NS5A+NS3 製剤 Dacratasvir + Asunaprevir 併用療法の Interferon 不耐容または不適格、前治療無効の症例のガイドラインを明確にしたが、平成 27 年には適応症例の撤廃なども見込まれていることから適応範囲の訂正を行うことになる。また、平成 27 年には新たな経口剤である ledipasvir/sofosbuvir の認可も予定されていることから C 型慢性肝炎の治療のガイドラインも大きく変更されることになると思われる。

B 型肝炎では、核酸アナログ製剤の Tenofovir 製剤は、平成 27 年に長期処方が可能となる予定もあり 2 週間処方から大きく変更できることとなる。Tenofovir は、腎障害および Adefovir と同じく低血清リン値になるため eGFR および血清リン値の測定を経過中おこない注意することを本年度も喚起した。

次年度も班員・班友からのデータをさらに集積し研究を進め B 型・C 型肝炎ウイルス排除ができる治療法を確立していく。

#### E. 結論

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班は、日本からのエビデンスデータに基づき慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とした研究班である。

今年度からは、Dacratasvir + Asunaprevir 併用療法が



Interferon 不耐容または不適格、前治療無効の症例に開始されたこともあり高年齢層や Interferon 不適格症例の投与がすでに班員の施設で行われていた。平成 27 年にはさらに多数の症例が集積されることから真の治療効果も判明することになる。また、次世代薬の治療も開始が見込まれていることから C 型肝炎治療が進み日本人のエビデンスデータを基に作成し B 型・C 型肝炎の治療率を向上させ日本における肝癌の発生を減少させることができると思われた。

今後ガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に治療を進めていくが、新しい薬剤の認可とその治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

## 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

- 1)髭修平、狩野吉康、豊田成司 C 型肝炎に対する 2 剤および 3 剤併用治療の難治要因と対策 シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 2)平松直樹、林紀夫、竹原徹郎  
Telaprevir/Peg-IFN/RBV3 剤併用療法における TVR 投与量が与える治療効果ならびに副作用へのインパクト  
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 3)芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光  
薬剤耐性を考慮したプロテアーゼ阻害剤併用療法  
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 4)渡辺久剛、邵力、上野義之 日本人 C 型肝炎患者におけるインターフェロン 4 遺伝子多型性の検討  
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 5)今村道雄、川上由育、茶山一彰 C 型肝炎患者における DAA 耐性株の検討-DAA 併用療法を見据えて  
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

- 6)黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木  
NS3・NS5A 阻害剤それぞれの耐性変異と IFN 治療反応性に基づく難治性 C 型肝炎の治療戦略  
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 7)鈴木義之、鈴木文孝、熊田博光  
核酸アナログ製剤不応例に対する新規治療の有用性  
ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 8)鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸  
核酸アナログ療法と有効性に関わるウイルス因子、宿主因子の検討 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 9)玉城信治、黒崎雅之、泉並木  
B 型肝炎に対する PEG-IFN Sequential 療法の治療効果 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 10)松本晶博、梅村武司、田中榮司  
B 型肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26
- 11) 狩野吉康 血清 IP-10 からみた Triple therapy(Simeprevir), Dual oral therapy (Daclatasvir + Asunaprevir)の抗ウイルス効果と Interferon stimulated gene 誘導 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29
- 12)黒崎雅之 インターフェロン反応性と耐性変異に基づく DAA 治療戦略 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29
- 13)坂本穰 発がんリスクと protease を含む 3 剤併用療法の治療反応性と薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎に対する治療 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29
- 14)竹原徹郎 難治性 C 型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29
- 12)松本晶博 B 型肝炎の核酸アナログ中止における Peg-IFN シークエンシャル投与の安全性と効果  
シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.30
- 15)松本晶博 B 型肝炎の自然史および治療経過

における WFA+ -Hm2BP の有用性 ワーク 11 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.30

16) 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光 核酸アナログ治療例における B 型関連肝がん発症予測リスクスコアの経時の変化と肝発癌抑制 シンポジウム 7 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.23

17) 平松直樹、林紀夫、竹原徹郎 C 型慢性肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について パネル 1 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.24

18) 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木 シメプレビル併用療法における治療早期成績の検討 パネル 1 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.23

19) 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光 線維化マーカーからみた C 型慢性肝炎に対する DAA 併用療法の治療効果 パネル 1 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.23

20) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸 治療反応性と薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎に対する治療戦略 パネル 1 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.23

21) 溝上雅史、泉並木、竹原徹郎 A phase 3 study of ledipasvir/sofosbuvir combination ± ribavirin in Japanese subjects with chronic genotypes 1 HCV infection パネル 1 第 18 回日本肝臓学会大会 2014.10.23

## 2. 論文発表

(1) Karino Y, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Sato T, Ohmura T, Toyota J. Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during teraplevir/pegylated interferon/ ribavirin therapy for chronic hepatitis C.

J Viral Hepat. 2014; 341-347.

(2) 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; 4(9): 737-747..

(3) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwarana 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 (Epub ahead of print)

(4) 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; Doi 10.1007/s00535-013-0824-z

(5) 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, Yoshihar H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T, and the Osaka Liver Forum. Significance of post-treatment alpha-fetoprotein levels for hepatocellular carcinoma incidence after interferon therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 12: 1186-1195, 2014.

(6) 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 given 1500 mg or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV

genotype 1 J Gastroenterol 2014 (Epub ahead of print)

(7) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014; 59: 89-97.

(8) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol*. 2014 Aug;75(8):822-6.

(9) Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Fujiwara K, Orito E, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Kusakabe A, Shinkai N, Nojiri S, Joh T & Mizokami M. ITPA genetic variants influence efficacy of PEG-IFN/RBV therapy in older patients infected with HCV genotype 1 and favourable IL28B type. *J Viral Hepat* 2014;21:466-474.

(10) Orito E, Hasebe C, Kurosaki M, Osaki Y, Jyoko K, Watanabe H, Kimura H, Nishijima N, Kusakabe A & Izumi N. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HBV patients during nucleot(s)ide analogues therapy. *Hepatol Res* in press

(11) Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Deep sequencing analysis of variants resistant to the

NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1n hepatitis C virus infection.

*Hepatology Research* 2014 Article first published online : 10 APR 2014, DOI: 10.1111/hepr.12316

(12) 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*. Apr 2014

(13) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Timothy E, Fiona M, Andrew D, Ishikawa H, Eric H. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-2091.

(14) Kumada H, Marco daCosta DiBonavebura, Yong Yuan, Anupama Kalsekar, Lewis Kopenhafer, Ann Tang, Timothy W.Victor, Gilbert L'Italien, Chayama K, Toyota J. The Patient-Related Burden of Pegylated-Interferon- $\alpha$  Therapy and Adverse Events among Patients with Viral Hepatitis C in Japan. *V H R I*. 2014; 3: 50-58.

(15) Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, 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*. 2014; Epub ahead of print.

(16) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435)

once daily with peginterferon-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection; The CONCERTO-4 study. *Hepatology*. 2014; Epub ahead of print.

(17) Suzuki F, 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*. 2014; 49: 1094-1104.

(18) Hara T, Suzuki F, 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*. 2014; 21: 802-808.

(19) Suzuki F, 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*. 2014; 8 :869-873.

(20) Akuta N, Suzuki F, 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*. 2014; 86: 1314-1322.

(21) Akuta N, Suzuki F, 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*. 2014; 52: 193-200.

(22) Akuta N, Suzuki F, 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*. 2014; 86: 131-138.

(23) Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki F, 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*. 2014; 86: 169-175.

(24) Tanaka M, Suzuki F, 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*. 2014; 49: 470-480.

(25) Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, 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*. 2014; 49: 538-546.

(26) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 h at 750mg with pegylated interferon-2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antiviral Therapy*. 2014; 19:277-285.

(27) Phil McEwan, Thomas Ward, Samantha Webster, Yong Yuan, Anupama Kalselar, Kristine Broglio, Kamae I, Melanie Quintana, Scott M. Berry, Kobayashi M, Inoue S, Ann Tang, Kumada H. Estimating the Long-Term Clinical

and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C Genotype 1b. *V H R I*. 2014; 3C: 136-145.

(28)Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res*. 2014; 44: 983-992.

(29)Kishi A, Hayashi N, Obara K, Aoki K, Yamada I, Ikeda K, Kumada H. Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J AM ACAD DERMATOL*. 2014; 584-586.

(30)Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 941-953.

(31)Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase trial. *J Hepatol*. 2014; 61: 219-227.

(32)Hosaka T, Suzuki F, 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*. 2014; Epub ahead of print.

(33)Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N,

Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi 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. *Hepatol Res*. 2014; Epub ahead of print.

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。

# 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

## B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN 2a 投与後 5 年間の経過観察研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院、吹田医療福祉センター 総長

研究要旨：B 型慢性肝炎への Peg-IFN 2a 90 µg または 180 µg を 24 または 48 週間投与の治験に参加した施設中の 26 施設から治療終了 5 年以上経過観察できた 138 例を集計した。患者背景は男性 85 例（平均年齢 37 歳）、女性 53 例（37 歳）、遺伝子型 C が 122 例と多く、HBe 抗原陽性 101 例、HBe 抗原陰性 37 例で、HBV DNA 量の平均は 7.1log, ALT 平均値は男性 148, 女性 108IU/L であった。効果判定を HBe 抗原陰性例では 5 年後に ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 未満が 6 か月以上、HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、HBe DNA5log 未満が 6 か月以上持続した例を著効とすると、著効率は 24%で、治療終了後抗ウイルス療法や UDCA 投与のない例は 45 例で、他は経過観察中に HBV DNA の増加や ALT の上昇を来し、核酸アナログや IFN の再投与が行われていた。症例数が少なく、投与量別、男女別、遺伝子型別などの層別解析は困難であったが、IFN の投与期間は 48 週で量は 90 µg の方がやや優れた成績であった。治療終了 5 年後の著効に寄与する因子を多変量解析すると、女性であることと治療終了時の HBV DNA 量が 5.0log 未満であることであった。

### A. 研究目的

HBV carrier の 80% 以上は 25 歳までに seroconversion(SC)を来しウイルス増殖が低下し肝炎が沈静化する。この研究班では HBV carrier の自然経過を考慮し、HBe 抗原陽性で肝機能異常のみられる 35 歳以下の若年者では核酸アナログよりも治療期間が限定された IFN を第一選択とすることを推奨してきた。しかし、遺伝子型 C で母児感染が原因で carrier 化した患者の多い我が国で、IFN(Peg-IFN)治療の長期予後を検討した報告はほとんどない。そこで、Peg-IFN 治療終了 5 年間の経過を検討し、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の治療の長期予後を明らかにし、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の位置づけを明らかにすることとした。

#### 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。

### B. 研究対象

対象患者は B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN 2a90 µg または 180 µg を 24 週または 48 週投与した国内第 1 と第 2 相試験に参加した患者の一部である（表 1）。この治験では HLB1300 万単位週 3 回 24 週間投与と優劣を比較している。今回の解析対象患者の背景は表 2 に示す如く、遺伝子型 C で HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA 量も比較的高い。Peg-IFN 2a を週 1 回 90 µg または 180 µg、24 週あるいは 48 週間投与した。治療中、治療終了後定期的に肝機能、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 量を測定し、一部の例では HBs 抗原量も測定した。治療効果の判定は HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、seroconversion(SC)、HBV DNA5log 以下を著効、HBe 陰性例では ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 以下を著効とした。

#### 研究方法について

実施経過が分かるように具体的に記入すること。

### （倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性があることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得ている。

### C. 研究結果

第 1 相、第 2 相試験の治療終了 6 か月後の著効率（SC、HBV DNA5log 未満、ALT40IU/L 以下）は HLB124 週投与では 7.0%、Peg-IFN90 µg24 週で 4.9%、180 µg で 9.8%、48 週投与群では 90 µg17.1%、180 µg19.5%で、24 週投与群に比し 48 週投与群で有意に著効率が高かった。投与終了 5 年後の全症例の著効率を男女別に示した（表 3）。残念ながら多くの症例で治療終了 6 か月時の効果判定後に HBV DNA 量の増加、ALT 上昇を来し核酸アナログや IFN(Peg-IFN)を投与された例が 86 例、UDCA 長期投与例が 7 例あり、治療終了後これらの治療を受けることなく 5 年以上フォローされた例は 45 例であった。45 例中 5 年後に著効を示したのが 33 例、非著効が 12 例であった。45 例の経過観察中の HBV DNA 量の減衰率を表 4 に示した。投与終了時の HBV DNA 量 5.0log 未満と 5.0log 以上例での 5 年後の著効率を比較すると、終了時 5.0log 未満例で有意に長期予後が良好であった（表 5）。ALT の減衰率を表 6 に、HBe 抗原の減衰率を表 7 に示した。これ 45 例の投与終了 5 年後の著効率は 24 週投与群の 90 µg、180 µg でそれぞれ 16%、21%、48 週投与の 90 µg、180 µg 群でそれぞれ 31%、25%で、24 週投与に比し、48 週投与で著効率が高く、かつ 90 µg 投与群の方が 180 µg 投与群よりやや優れた著効率であった。

治療終了5年後の著効率に寄与する因子を単変量解析した成績を表8,9に示した。多変量解析を行うと投与終了5年後の著効に寄与する因子は、女性であることと投与終了時にHBV DNAが低値(5.0log未満)を示すことであった(表10)。

#### D. 考察

B型慢性肝炎治療ではウイルスを排除することが困難であるが、ウイルス量(HBV DNA量)を持続的に一定以下の量に抑制すると炎症は沈静化(ALT正常化)し病期の進展と発癌も抑制されることから、治療の第一目標は抗ウイルス剤療法による持続的ウイルス増殖抑制で、最終的にはHBs抗原の陰性化である。HBV carrierの多くは25歳頃までに肝炎を発症し、HBe抗原が消失し、HBV DNA量が低下し肝炎は沈静化するが、10~15%は35歳過ぎてもウイルス増殖が持続し、慢性肝炎から肝硬変・肝臓に進展する危険性が高い。

核酸アナログは強力な抗ウイルス活性を有するが基本的に極めて長期にわたって服用する必要があることから、若年者では治療期間が限定されている(基本的には48週投与)IFN(Peg-IFN)が第一選択となる。

しかし我が国ではHBV carrierの多くは母児感染でしかも遺伝子型Cの感染者が多く、欧米とは感染様式や遺伝子型の分布が大きく異なる。今回我が国で初めてPeg-IFN48週(一部24週)投与例の長期予後を検討したが、著効率は25%前後で、多変量解析では比較的若年女性患者に有効との結果であった。症例数が少なく結論を述べるには問題があるが、著効を得るにはまず治療終了時にHBV DNAが5.0log以下になることが重要で、B型慢性肝炎へのIFN(Peg-IFN)治療においては性、年齢、HBV DNA量などを考慮しIFNを投与するか核酸アナログを選択するか慎重に考慮すべきである。

#### E. 結論

B型慢性肝炎へのPeg-IFN 2a治療では24週間投与よりも48週間投与が長期的治療効果が高く、週一回90 $\mu$ gと180 $\mu$ gの比較では90 $\mu$ gの方がやや優れていた。長期予後を左右する因子は女性特に25歳以下で、かつ治療終了時にHBV DNAが低値であった。

##### 発表者氏名・演者氏名について

- ・ご自分の氏名にアンダーラインを引いて下さい。
- ・共著者、演者全員の氏名を記載して下さい。

##### 記載項目について

- ・論文は、著者名、タイトル、発表誌名、年、巻、頁の順に記載。
- ・学会については、演者名、学会名、開催地、年の順に記載。

##### 記入順について

- ・新しい順に並べて下さい。

#### 1. 論文発表

- 1) Shakado S, Sakaida S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seiki M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin

28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2014; 44: 983-992

- 2) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yastuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERT-2 and CONCERT-3 studies. *J Gastroenterol* 2014; 49: 941-953
- 3) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: the CONCERT-1. A phase trial. *J Hepatol* 2014; 61: 219-227
- 4) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014 Jun 24 doi : 10.1111/hepr. 12375 [Epub ahead of print]
- 5) Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamuta M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, Nakayasu 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. *Hepatol Res* 2014 Sep 5. Doi : 10.1111/hepr.12416 [Epub ahead of print]

6) Yasui K, Kawaguchi T, Shima T, Mitsuyoshi H, Seki K, Sendo R, Mizuno M, Itoh Y, Matsuda F, Okanoue T. Effect of *PNPLA3* rs738409 variant (I148M) on hepatic steatosis, necroinflammation, and fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2014 in press



1. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
共同研究報告書

テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討

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：テノホビルの腎機能と血清リン値への影響を中心に、多施設による市販後調査を起こった。登録症例は96例であり、初回治療が8例、前治療からの変更が85例であった。初回治療例では血清クレアチニンの軽度の上昇が認められた。変更症例では血清リン値の軽度の低下が認められた。変更症例中62%（53/85）がアデホビルからの変更であったが、それらにおいて血清リン値の低下が認められた。抗ウイルス効果においては、初回治療例、変更症例とも有意な血中ウイルス量の低下が認められ、テノホビルの優れた抗ウイルス効果が示唆された。今後、多数例での長期投与での検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

平成26年よりテノホビルがB型肝炎に対し適応拡大となった。アデホビルでは、腎機能障害（eGFRの低下）や低リン血症が出現するが、テノホビルにおいても同様のことが懸念されている。従って、厚生労働行政において、テノホビルの腎障害と低リン血症の実態を把握し、医療機関などへその情報を提供する必要が生じている。そこで今回、市販後のテノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討を行うこととした。

B. 研究方法

本研究班に所属する10施設より市販後（平成26年5月以降）投与が開始されたB型肝炎症例を登録し、腎機能、血清リン値、肝機能、HBVウイルス量などを、投与開始前とその後の推移（今回は投与開始3ヶ月後）を検討した。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・解析されている。

C. 研究結果

96症例の登録がなされた（表1）。性別は約2:1で男性が多く、平均年齢は53才、背景肝は慢性肝炎71例と肝硬変25例であった。初回治療は8例で、前治療薬よりテノホビルに変更されたものが85例であった。HBVマーカーについては、HBe抗原陽性は全体の45%であった。

まず、初回投与例の8例について検討を行った（表2）。平均年齢は37才と若く、75%（6/8）がHBe抗原陽性例であり、平均HBV量は7.8 Log/mL、平均ALT値は765 IU/mLと高値であり、セロコンバージョン中で肝炎の活動性が高い症例に多く使用されたものと推測された。テノホビル使用後は速やかにHBV量とALT値の

減少が認められ、各々、平均値は3.9 Log/mLと42 IU/Lへと低下していた（表3）。腎機能に関しては、血清クレアチニンがわずかではあるが、0.72 mg/dLより0.73 mg/dLへ有意に上昇していた（ $p=0.014$ ）（表3）。血清リン値に関しては、有意な変化は認められなかった。

次に、前治療よりテノホビルへの変更があった症例が85例であったが（表4）、平均年齢は55才、慢性肝炎症例が60例、肝硬変症例が25例、HBe抗原陽性が全体の42%であり、平均HBV量は2.9 Log/mLであった。

腎機能に関しては、平均eGFRが64.4より61.0へと低下する傾向を示したが（ $p=0.063$ ）、BUNとクレアチニンには変化は認めなかった（表5）。一方、平均血清リン値については、わずかではあるが、3.1 mg/dLより3.0 mg/dLへ有意に低下していた（ $p=0.032$ ）。なお、平均HBV量に関しても、テノホビルへの変更により1.7 Log/mLへと有意に低下していた（ $P<0.001$ ）。

前治療内容に関しては、表6に示すごとくであるが、その中でアデホビルが使用されていた症例が62%（53/85）に認められた。これらの症例では、平均年齢は60才であるが、すでに変更前に平均クレアチンは1.2 mg/dLとやや高値で、eGFRも55.2と低値であり、平均血清リン値も3.1 mg/dLとやや低値であった（表7）。テノホビル3ヶ月の投与では、腎機能に関しては、有意な変化は認められなかったが、血清リン値は2.9 mg/dLへと有意に低下していた（ $p=0.013$ ）。平均HBV量に関しては、1.9 Log/mLから1.1 Log/mLへとテノホビルへの変更により有意に低下していた（ $p<0.001$ ）。なお、アデホビルよりテノホビルへ変更となった症例の中の75%（40/53）がラミブジン+アデホビルの併用であったが、これらの症例における腎障害が血清リン値の推移に関しても同様の結果であった。

#### D. 考察

今回の検討では、初回治療例と前治療からの変更例のいずれにおいても、テノホビル投与により血中HBV量は低下しており、このことはテノホビルの優れた抗ウイルス効果を示すものと考えられた。

腎機能障害と低リン血症に関しては、初回例でクレアチニンが上昇し、変更例で血清リン値が低下しており、テノホビルが何らかの影響を腎機能や血清リン値へ与えているものと推測された。

前治療薬としてアデホビルが使用されていた症例では、すでに軽度の腎障害や低リン血症が存在する傾向にあったが、テノホビルの3ヶ月投与では、少なくともこれらのものの改善は認められなかった。

本邦ではテノホビルは平成27年5月にB型肝炎へ認可となったが、1年間は2週間処方しかできないために96例の症例となったが、平成27年5月からは、長期投与も可能のためにより多数例での検討が可能になるものと期待される。また、今回はテーマの選定(7月)より班会議での発表(12月)までの期間が短かったために、テノホビル投与3ヶ月での検討となったが、今後はさらに長期間での腎機能と血清リン値を含めたデータの解析が可能となる。これらの推移がどうなるのか、特に今後アデホビルからテノホビルへの変更例が増加すると思われるが、アデホビルで低下して腎機能や血清リン値が、テノホビルでどのように変化してくるかは、大変興味を持たれる点である。

また、アデホビルやテノホビルの投与で全例に腎機能障害や低リン血症が出現するわけではないので、今後の症例の増加により、これらの薬剤で腎機能障害や低リン血症を呈する症例の臨床背景も検討を行いたい。

#### E. 結論

テノホビルは優れた抗ウイルス効果を有していると判断された。テノホビル投与により、血清クレアチニンや血清リン値が、軽度ではあるが変動しており、何らかの影響があるものと推測された。今後の多数例での長期投与での検討が必要である。

#### 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 登録症例の臨床背景

項目	n = 96	
性別	男性/女性	69/27
年齢	(歳)	53±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	71/25
治療歴	初回治療/前治療有	8/85
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	42/52
	HBeAb (+/-)	29/39
Genotype (A/B/C/D)	2/5/68/1	

表2 初回治療例の臨床背景

項目	n = 8	
性別	男性/女性	3/5
年齢	(歳)	37±8.1
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	8/0
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	6/2
	HBeAb (+/-)	1/3
Genotype (A/B/C/D)	1/0/5/0	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5	

表3 初回治療例の検査値の推移

項目	治療開始前	開始後3ヶ月	P value
	(n=8)	(n=6)	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5	3.9±1.7	0.0095
AST (U/l)	509±663	35.7±13.4	0.027
ALT (U/l)	765±887	42.5±23.3	0.0081
Alb (g/dl)	3.7±0.2	3.9±0.7	0.33
Plt (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.4±5.3	20.3±6.4	0.031
BUN (mg/dl)	12.0±3.4	11.7±4.0	0.77
Cre (mg/dl)	0.72±0.20	0.73±0.22	0.0145
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.6±28.6	89.1±25.9	0.279
iP (mg/dl)	3.5±0.2	2.7±1.4	0.37

表4 変更症例の臨床背景

項目	n = 85	
性別	男性/女性	64/21
年齢	(歳)	55±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	60/25
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	35/48
	HBeAb (+/-)	26/35
Genotype (A/B/C/D)	1/5/63/1	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9	

HBV-DNA: <1.8 = 1.0, <2.1 = 2.0, ≥9.0 = 10として換算

表5 変更症例の検査値の推移

項目	治療開始前	開始後3ヶ月	P value
	(n=85)	(n=55)	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9	1.7±1.6	0.63x10 <sup>-6</sup>
AST (U/l)	64.1±229	31.5±15.2	0.28
ALT (U/l)	68.1±184	34.9±31.1	0.23
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.29
Plt (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	20.9±21.0	19.6±16.2	0.72
BUN (mg/dl)	16.3±6.7	17.5±9.2	0.25
Cre (mg/dl)	1.5±4.0	1.1±1.1	0.18
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	64.4±20.4	61.0±19.3	0.063
iP (mg/dl)	3.1±0.63	3.0±0.76	0.032

表 6 変更前の投与薬剤

前治療内容	n = 85
LAM	6
LAM+ADV	40
LAM+ETV	1
ETV	25
ETV+ADV	13

表 7 ADV よりの変更症例での検査値の推移

項目	治療開始前 (n=53)	開始後3ヶ月 (n=40)	P value
HBV-DNA (Logcopy/ml)	1.9±2.3	1.1±1.2	0.00023
AST (U/l)	30.6±26.6	29.0±14.3	0.52
ALT (U/l)	32.8±39.8	31.4±31.0	0.66
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.73
Plt (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.1±30.9	17.0±5.7	0.42
BUN (mg/dl)	18.2±7.1	19.0±10.1	0.41
Cre (mg/dl)	1.2±0.85	1.3±1.31	0.22
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	55.2±16.5	54.1±15.9	0.20
iP (mg/dl)	3.1±0.68	2.9±0.83	0.013

#### 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。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
共同研究報告書

内服 2 剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果

研究分担者 鈴木 文孝 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 部長

研究要旨：C 型慢性肝疾患患者に対し NS5A 製剤 Daclatasvir と NS3 製剤 Asunaprevir の内服 2 剤を投与した症例の耐性ウイルス変異の有無と治療効果について研究した。対象症例は、DCV+ASV 併用療法施行 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。HCV RNA 陰性化率（SVR 率）は 84%、Relapse 14 例（10%）、Breakthrough 8 例（6%）であった。PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定した結果、耐性なしの症例の SVR 率は 97%であったが、耐性ありの症例は SVR 率は 54%と低率であった。NS3 領域の aaD168、NS5A 領域の aaL31 と aaY93 の 3 カ所すべて wild の症例での SVR 率は 98%と高率であった。副作用中止 9 例中 1 例で開始前 NS5A 領域の aa93H の耐性ウイルスを認めたと、全例 SVR になった。Daclatasvir + Asunaprevir の内服 2 剤の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2-4 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきと思われた。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎治療は、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の時代からプロテアーゼ阻害剤（テラプレビル）、ポリメラーゼ阻害剤（シメプレビル）の時代となり DAA(direct acting antivirals)製剤の使用により薬剤耐性変異による治療効果が懸念されることとなった。この為今年度は、NS5A 製剤 Daclatasvir と NS3 製剤 Asunaprevir の内服 2 剤を投与する時代になり投与開始時の変異株と治療効果について研究しより最適な治療効果が得られるように研究した。

B. 研究方法

対象患者は 1b 型 C 型慢性肝炎 140 例で年齢は、31-75 歳（中央値 64.5）歳、開始時の ALT 値 13-3877(50.5)IU/L HCV RNA 量は、5.1-7.9(6.7) Log/ml、慢性肝炎 118 例(84.3%)、IL28B TT80 例(57%)と少なく、前治療効果で IFN 無効が 65 例(46%)であった。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性があることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得ている。

C. 研究結果

1. 治療成績

SVR は、118 例(84%)、relapse 14 例（10%）、breakthrough 8 例(6%)であった。

2. NS3, NS5A 領域の耐性変異

投与後の NS3, NS5A 領域の耐性変異を PCR direct-sequencing 法にて測定した結果 NS3-aaD168E は、2 例(2%)、NS5A-aaL31M/I は、5 例(4%)、NS5A-aaY93H は、37 例（29%）であり NS5A-aaY93H の変異が最も高率であった。aaY93H の変異の有無別に SVR 率をみると変異なしでは 97%（87/90）であったが、変異ありでは、51%(19/37)と低率であった。PCR direct-sequencing 法で Y93H の変異の minor peak も判定した場合の SVR 率は、69%(11/16)であったが、major peak のみでは、38%（8/21）であった。aaL31M/I では、変異なしでの SVR 率は、86%(104/121)であり、変異ありでは、20%（1/5）であった。aaD168E では、変異なしでの SVR 率は、84%（105/125）であり、変異ありでは、50%（1/2）であった。NS3 aaD168(wild)で non-SVR; 20 例であった症例の耐性変異は、Y93H 14 例（70%）、L31M/I, Y93H 4 例（20%）、L31(wild), Y93(wild)2 例(10%)であった。NS3 aaD168, NS5A aaL31, NS5A aaY93 すべて wild であったのは、68%（86/140）であ

D. 考察

Daclatasvir + Asunaprevir の内服 2 剤の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN + Ribavirin（24 週間）+ Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN +

Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2-4 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきと思われた。

#### E. 結論

った。

DCV+ASV 併用療法施行例 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。

SVR 率は 84%であった。

PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定耐性なし ; SVR 率 97%

耐性あり ; SVR 率 54%

NS3 aaD168、NS5A aaL31、NS5A aaY93 すべて wild の症例での SVR 率は 98%であった。

副作用中止 9 例では 1 例で開始前 NS5A aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。

#### F. 健康危険情報

従来報告以上ものはない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.

Once-daily s Daclatasvir Plus sunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection.

Hepatology 2014; 59: 2083-91.

2) Phil McEwan, Thomas Ward, Kumada H, et

al. Estimating the Long-Term Clinical and

Economic Outcomes of Daclatasvir Plus

Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese

Patients Chronically infected with Hepatitis C

Genotype 1b. VHRI 2014; 3C: 136-45.

3) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al.

Dual Therapy With the Nonstructural Protein

5A Inhibitor, Daclatasvir, and the

Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor,

Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype

1b-Infected Null Responders. Hepatology 2012; 55: 742-48.

4) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al.

Characterization of virologic escape in

hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir

and asunaprevir. J Hepatol

##### 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. ダクラタビル+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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

# 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

## 研究テーマ名：核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過

研究分担者：松本晶博・信州大学医学部肝疾患診療相談センター・准教授

研究協力者：田中榮司・信州大学医学部内科学第二教室・教授

研究要旨：B 型慢性肝炎の病態は経過中ダイナミックに変化するため、HBV 抗原量の変化が自然経過によるものか、治療による変化かを判定することは極めて難しい。今回我々は長期自然経過観察例 141 例と核酸アナログ治療例 246 例について、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の長期経過における実年齢における変化を比較検討した。HBs 抗原量は 35 歳以前では高値を示していたが、それ以降は年率 0.06 log IU/ml で低下する緩徐低下期と 3 log IU/ml で低下する急速低下期が観察された。低下速度は、実年齢とその時の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例ではいずれの薬剤でも低下率は自然経過群と変わりなかった。自然経過における HB コア関連抗原量は HBe 抗原のセロコンバージョンと共に急速に低下し、その後は一定の速度で緩徐に低下した。低下速度は実年齢とその時点の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例では、HB コア関連抗原の動きは自然経過例と変わりなかった。核酸アナログ治療では、HBs 抗原量および HB コア関連抗原量に与える影響は限定的である事が示唆された。

### A. 研究目的

B 型慢性肝炎は経過中、HBe 抗原のセロコンバージョン時に肝障害を発症したり、無症候性キャリアーの時期があるなど様々な病態を取る。また、各種抗原量も年齢や病態に合わせてダイナミックに変化することが知られている。そのため、ウイルス肝炎の治療の際に、病態が落ち着くのが自然経過なのか、治療による効果なのかを正確に把握することが極めて難しい。この事は、現在 HBV の自然経過を適切に予測する方法が無いために生じている。今回我々は、B 型肝炎例の HBs 抗原および HB コア関連抗原の長期経過を多数例で解析することにより、自然経過を予測することにより、抗ウイルス剤の治療効果を判定する方法を検討した。

### B. 研究方法

対象は、1999 年から 2012 年までに受診した B 型慢性肝炎例 387 例（男性：女性 235：152 例、年齢中央値 46 歳、9 - 85 歳）で経過観察期間の中央値は 3.2 年（1- 22 年）である。内訳は、自然経過例 141 例、治療例 246 例（LAM 91 例、LAM+ADV 40 例、ETV 115 例）である。各症例について 2 点以上の HBs 抗原および HB コア関連抗原の実年齢における経過を、各症例ごとにプロットし、その傾向について解析した。

#### （倫理面への配慮）

各患者について書面による検体提供の同意を得た。

### C. 研究結果

#### a. HBs 抗原量

HBs 抗原量の自然経過については 35 歳以下では高値を示し、その後徐々に低下し、50 歳を過

ぎるとある時点から急速に低下し、消失する例があることが分かった。緩徐低下の速度は 0.06 log IU/ml/year であり、急速低下の速度は 3 log IU/ml/year であった。核酸アナログ治療例の HBs 抗原量の変化は自然経過と一致しており、治療開始後急速に低下する例でも、自然経過と変わりなかった。これは投与する核酸アナログの種類に影響されなかった。

#### b. HB コア関連抗原量

HBcrAg 量の変化を見ると、HBe 抗原のセロコンバージョンに一致して低下していた。この変化は、年齢を問わずに起こっていた。HBe 抗原消失後は、年齢と共に低下していた。低下の速度は、年齢とその時点の HB コアかんれんこうげん量に依存していた。核酸アナログ症例における HB コア関連抗原量の変化を見ると、セロコンバージョン後の変化は自然経過での変化と一致していた。HB コア関連抗原についても核酸アナログの種類による違いは見られなかった。

### D. 考察

自然経過での HBs 抗原量と HB コア関連抗原量は実年齢に合わせて低下していた。その傾向は実年齢とその時点の抗原量に依存して、一定の傾向を示していた。核酸アナログ投与例では、自然経過例の抗原量の変化と遅延は見られなかった。このことは、核酸アナログ治療で見られる抗原量の変化は、自然経過での変化であって、治療による自然経過への修飾は少ないことが示唆された。

### E. 結論

HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の変化は自然経過で、一定の傾向を示した。核酸アナログ治療でのこれら抗原量の変化に与える影響は、限



定的であると思われる。

F. 健康危険情報  
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto A, Yatsunami H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2015 (impress)

2) Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. *World J Gastroenterol*. 2015,21:541-548.

3) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol*. 2014; 75: 822-826.

2. 学会発表

1) 松本 晶博, 梅村 武司, 田中 榮司 B 型肝炎抗ウイルス療法の進歩と課題 B 型肝炎慢性肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法の効果判定方法と予測因子の検討. 第 100 回日本消化器病学会総会

2) 梅村 武司, 森田 進, 柴田 壮一郎, 市川 雪, 木村 岳史, 小松 通治, 松本 晶博, 田中 榮司. C 型肝炎における肝線維化進展をどう評価し治療するか C 型肝炎における非侵襲的肝線維化マーカーと複数回肝生検による肝線維化進行度の評価. 第 50 回肝臓病学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む )

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特記事項なし。

#### 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。

# 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

## HIV/HBV 重複感染者に対する抗レトロウイルス導入後の HBV の動態

研究分担者 四柳 宏 東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨：テノホビル（TDF）投与により HBs 抗原が減少するかどうかの検討を HIV との重複感染者を対象として行った。B 型急性肝炎の合併・慢性化を機に抗レトロウイルス（cART）として TDF を導入した 1 例では投与開始 1 年 3 ヶ月後に HBs 抗原が消失した。また、HIV 感染症の診断時に既に B 型慢性肝炎の状態であった 7 症例に TDF を導入したところ、肝硬変・肝細胞癌以外の 5 例で HBs 抗原が陰性化していた。陰性化例 5 例中 4 例は Genotype A の症例であった。HBV Genotype、感染期間、肝病変の進展度などでテノホビルの HBs 抗原減少効果は影響を受けることが考えられた。

### A. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療の選択肢に 2014 年からテノホビルが加わり、治療方針が大きな変革を迎えようとしている。現在の B 型慢性肝炎のエンドポイントは HBs 抗原消失による肝炎の治療・生命予後の改善であるが、テノホビルはこのエンドポイントを達成できる可能性があることが欧米から報告されている。

テノホビルは現在 HIV 感染症に対する抗レトロウイルス療法（cART）のバックボーンとして使われており、特に HBV 感染合併例では禁忌がない限り全例に使われている。従って HIV/HBV 重複感染症に対するテノホビルの効果を検討することは HBV 単独感染例における効果を考える上で大切であると考えられる。

今回、当科でテノホビルを含んだ cART を導入した HIV/HBV 重複感染症を対象に、テノホビルの抗ウイルス効果、特に HBs 抗原に対する効果を検証した。

### B. 研究方法

当科に現在通院中の HIV 感染症の症例中、cART 導入時に HBs 抗原陽性であった 8 例を対象とした。8 例中 1 例のみが急性肝炎として HBV 感染症が発見されており、残り 7 例は慢性肝炎として HBV 感染症が発見されていた。

現在及び過去のカルテをもとに臨床経過の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本検討にあたっては東京大学医学部倫理委員会の許可を得て行った（東京大学医学部倫理委員会承認番号 2305-(1)「肝炎ウイルス遺伝子・蛋白の多様性と病態との関連に関する検討」）。

### C. 研究結果

急性肝炎として HBV 感染症が発見された 3 例の臨床情報を（表 1）に示す。いずれも遺伝子型（Genotype）A であった。3 例中 2 例は自然経過で HBs 抗原が陰性化した。1 例は肝炎発症 6 ヶ月時点で全くウイルス量の減少がなく、テノホビルとエムトリシタピン（FTC）を含んだ cART を開始した（症例 2）。

cART 開始直後から HBV DNA は減少し始めたものの、HBe 抗原は変動がなかった。しかしながら cART 開始 3 ヶ月後から HBe 抗原が急速に減少をはじめ、cART 開始 5 ヶ月後には陰性化した。引き続き cART 開始 1 年 3 ヶ月後には HBs 抗原も陰性化した（図 1）。

慢性肝炎として HBV 感染症が発見された 7 例の臨床情報を（表 1）に示す。7 例中遺伝子型（Genotype）は 4 例で決定されており、いずれも A（1 例は G との共感染）であった。すべての症例でテノホビルとエムトリシタピン（FTC）を含んだ cART が開始された。

7 例中肝硬変の 1 例、肝細胞癌の 1 例では HBs 抗原の消失は得られなかったが、残り 5 例では cART 開始 1 年 5 か月～9 年（中央値 3 年 2 ヶ月）で HBs 抗原まで消失した。

図 2 は症例 3 の経過である。cART 開始直後から HBV DNA が、開始 3 ヶ月後から HBs 抗原が減少し始める経過は図 1 と同じである。その後は HBV DNA、HBs 抗原ともに少しずつ減少を続け、最終的に消失している。

### D. 考察

現在日本肝臓学会の B 型肝炎ガイドラインでは、“インターフェロンの治療を第一に考える”としており、その理由としては、“予後の surrogate marker である HBs 抗原消失を期待できる”ことが挙げられている。

テノホビルは、投与早期に HBs 抗原が減少する症例、さらに ALT flare の後に HBs 抗原が消失する症例があることが欧米から報告されている。しかしながら何故 HBs 抗原が減少するのか、どのような症例がそうした症例なのかなどはほとんどわかっていない。今回の検討はそうしたことを明らかにする一端として行われたものである。

HIV/HBV の重複感染例においては免疫応答の賦活化という意味では HBV 単独感染例よりも不利である。また、HBV Genotype A の症例は他の Genotype の症例に比べ、HBV DNA 量、HBe 抗原量とも多い。それにもかかわらず HBs 抗原の低下が比較的早い時期から開始される。

その理由として考えられることとしては、1) Genotype A の特性である、感染からの年月が短いため、抗 HBV 免疫応答が比較的保たれている、2) 免疫応答調節作用を持つ HBe 抗原量が重複感染例では多い、などが考えられるが、今後の検討が必要である。

## E. 結論

HBV Genotype A に感染し HIV 重複感染例では抗 HBV 薬（テノホビル）に対する治療反応性が良好である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, Tanaka S, Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res.* 2015 Feb 4. pii: gr.175240.114. [Epub ahead of print]
- 2) Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3044-9.
- 3) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using

multiple fibrotic markers. *Hepato Res.* 2014;44:1047-55.

- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.

### 2. 学会発表

- 1) 大岸誠人, 四柳宏, 堤武也, 瀧永博之, 森屋恭爾, 小池和彦. HIV と HCV の重複感染を有する血友病患者における、複数の遺伝子型の HCV バリエーションの潜在的な混合感染に関する次世代シーケンサーを用いた検討. 第 28 回エイズ学会 2014 年 12 月 大阪府
- 2) 平石哲也, 池田裕喜, 北川紗里香, 田村知大, 黄世揚, 山田典栄, 小林稔, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 四柳宏, 安田清美, 野崎昭人, 田中克明, 鈴木通博. 前治療無効かつ IL28B Minor の C 型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬併用 3 剤治療の現状 第 50 回日本肝臓学会総会 2014 年 5 月 東京都

( 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

## 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。

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

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌について

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨： Transient Elastography による肝硬度（LS）測定により肝線維化を非侵襲的に評価できる。B 型慢性肝炎患者の治療効果の評価および発癌のリスクの評価における LS 測定の有用性について検討した。B 型慢性肝炎患者 73 例において抗ウイルス療法開始前から経時的に Fibroscan により肝硬度（LS）を測定した。LS は、治療前から治療 1 年後、2 年後になるに従い有意に低下し、その後低値を維持しており、肝線維化の改善を反映しているものと思われた。このことより LS は治療効果の評価において有用であることが示された。肝発癌群では、非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意に LS が高値であった。このことから治療前の LS 高値例および治療後の LS 高値例において肝発癌リスクが高いことが示された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は B 型肝炎ウイルス（HBV）の増殖を抑制することで肝硬変や肝癌への進展を防ぐことを目的としている。そのための確かつ非侵襲的に線維化を評価することが重要となる。我々はこれまで肝の線維化を非侵襲的に評価できる Transient Elastography（TE）による肝硬度（LS）測定の有用性を報告してきた。本研究では B 型慢性肝炎患者の治療効果の評価および発癌のリスクの評価における LS の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004 年 11 月から 2013 年 6 月までに藤田保健衛生大学病院にてラミブジン、アデフォビル、エンテカビルによる抗ウイルス療法を行った B 型慢性肝炎患者のうち、LS を計測した 73 例（男性：56 例、女性：17 例、平均年齢：49.2 ± 10.0 歳）を対象とした。Echosens 社製 Fibroscan を用い、被験者の右肋間にて LS(kPa)を計測し以下の検討を行った。治療経過における LS の変化：治療前、治療 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、

5 年以上における LS の変化を検討した。

治療経過観察中における肝細胞癌（HCC）の発癌に関する検討：治療開始前から LS を計測しえた 43 例を対象とし、治療前と最終測定日の LS および AFP 値を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究では医療保険の適応が認められている範囲で治療が行われた。TE は非侵襲的に肝硬度を測定でき、患者に苦痛や健康被害をきたすものではない。また患者の個人情報保護については十分な注意を払った。

C. 研究結果

治療前の LS[10.7(6.1-15.7)]と比較すると、治療 1 年後[7.0(4.8-11.5)](p<0.0001)、2 年後[5.3(4.1 - 10.4)](p=0.0034)、3 年後[5.3(3.8-6.5)](p=0.0001)、4 年後[4.9(4.0-5.9)](p=0.0146)、5 年以上[4.7(4.0-5.9)](p=0.0017)と有意に低値を示した。さらに 2 年後は 1 年後に比べ、有意に低値を示した(p=0.0177)。

治療開始後の発癌群(5 例)の治療前の LS と最終測定日の LS はともに非発癌群(38 例)に比べ有意に高値であった(表 1)。さらに AFP も同様に有意差を認めた。

表 1. 治療経過観察中におけるHCCの発癌に関する検討

	発癌群(n=5)	非発癌群(n=38)	
治療前LS	22.8(13.1-29.7)kPa	9.3(6.1-14.8)kPa	p=0.0089
最終測定日LS	10.7(7.3-24.2)kPa	5.2(4.2-7.7)kPa	p=0.0208
治療前AFP	15.8(11.7-79.9)ng/ml	5.4(3.2-11.0)ng/ml	p=0.0164
最終測定日AFP	6.8(3.1-9.2)ng/ml	3.1(2.2-4.1)ng/ml	p=0.0015

#### D. 考察

治療経過においてLSは、治療前から治療1年後、2年後になるに従い有意に低下し、その後低値を維持しており、肝線維化の改善を反映しているものと思われた。このことよりLSは治療効果の評価において有用であることが示された。また、発癌に関する検討において発癌群では、非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意にLSが高値であった。このことから治療前のLS高値例および治療後のLS高値例において発癌リスクが高いことが示された。AFPも同様に非発癌群に比べ治療開始前および最終測定日において有意に高値であった。このことから治療前のAFP高値例および治療後のAFP高値例において発癌リスクが高いことが示された。

#### E. 結論

LS測定は、B型慢性肝炎の治療効果の評価において有用であることが示された。またAFPと同様にLSも治療前の高値例および治療後の高値例において発癌リスクが高いことが示された。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Takagawa Y, Ohki M, Kurashita T, Takamura T, Nishikawa T, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. PNPLA3 I148M associations with liver carcinogenesis in Japanese chronic

hepatitis C patients. SpringerPlus. 2015;4(1):83

2. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2015;45(2):142-51
3. Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Suzuki K, Yamada H, Takai H, Sugiyama H, Yukitake J, Inoue T, Ohashi K, Hata H, Hamajima N, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Yoshioka K. The NAFLD Index: A Simple and Accurate Screening Tool for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Rinsho Byori. 2015;63(1):32-43
4. Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(2):321-8
5. Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B polymorphism and mutations in the NS5A region of hepatitis C virus genotype 2 with interferon responsiveness. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(1):178-83
6. Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka

- E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res.* 2014;44(9):983-92
7. Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, Yoshioka K. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1289-97
  8. 川部直人、吉岡健太郎 . エラストグラフィ . 榎本信幸、竹原徹郎、持田智編、*Hepatology Practice Vol.3 C型肝炎の診療を極める 基本から最前線まで*、文光堂 東京 2014:73-79
  9. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、福井愛子、吉岡健太郎 . C型肝炎治療困難例に対する瀉血療法、IFN療法、脾摘/PSE後のPeg-IFN療法の検討 . *消化器内科* 2014;58(3):405-412
  10. 吉岡健太郎 . 急性肝炎 ; *臨床雑誌内科* 6増大号 2014; 113(6):1074-5
  11. 吉岡健太郎 . ChallengeQUIZ 貴方も名医 ; *CLINIC magazine* 2014;540(6):37,68-9
  12. 高川友花、川部直人、橋本千樹、原田雅生、村尾道人、新田佳史、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、吉岡健太郎 . C型肝炎に合併した多発肝MALTリンパ腫の1例 . *肝臓* 2014;55(5):274-283
2. 学会発表
  1. Kawabe N, Osakabe K, Hashimoto S, Murao M, Nitta Y, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Takagawa Y, Kurashita T, Matsuo E, Takamura N, Fukui A, Nshikawa T, Ichino N, Yoshioka K. Effect of antiviral treatment on liver stiffness and its correlation to hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B. *AASLD The Liver Meeting 2014; Boston, MA /Hynes Convention Center 2014 Nov.7-11. Hepatology* 2014; 60(suppl):1112A.
  2. Takagawa Y, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Kurashita T, Takamura T, Osakabe K, Ichino N, Hashimoto S, Yoshioka K. Factors associated with HBsAg clearance in HBeAb-positive patients with persistently normal ALT levels. *The 11<sup>th</sup> JSH Single Topic Conference; HIROSHIMA November 20-21, 2014 Program & Abstract Book* p94
  3. 福井愛子、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、水野裕子、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、半谷眞七子、亀井浩行、吉岡健太郎 . BCAA 顆粒製剤のみでは効果不十分な肝硬変における肝不全用経口栄養剤のLES追加投与の有用性 . 第17回日本病態栄養学会年次学術集会 ; 大阪国際会議場 . 2014/1/11-12 *日本病態栄養学会会誌* 2014;17(suppl):S116
  4. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳



- 史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、吉岡健太郎 . 肝細胞癌に対するシスプラチン動注療法を併用したTACEによる肝内異所性再発の抑制 ; 第100回日本消化器病学会総会 ; 東京国際フォーラム 2014/4/23~26 日本消化器病学会雑誌 2014(suppl) :A275
5. 中岡和徳、高川友花、大城昌史、菅敏樹、水野裕子、嶋崎宏明、中野卓二、新田佳史、村尾道人、原田雅生、川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎 . C型慢性肝炎患者におけるPNPLA3遺伝子の肝線維化、発癌に対する影響 - ARFIによる検討 ; 第100回日本消化器病学会総会 ; 東京国際フォーラム 2014/4/23~26 日本消化器病学会雑誌 2014(suppl) :A306
6. 刑部恵介、市野直浩、西川徹、加藤美穂、杉山博子、青山和佳奈、柴田亜委、川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎 . B型慢性肝炎の肝硬度に及ぼす抗ウイルス療法の影響と肝発癌との関係についての検討 . JSUM2014 日本超音波医学会第87回学術集会 ; パシフィコ横浜 2014/5/9~11 Jpn J Med Ultrasonics 2014;41(suppl)S601
7. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、福井愛子、吉岡健太郎 . 治療困難なC型肝炎に対するIFN-療法、脾摘後のPEG-IFN療法、瀉血療法の検討 ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A121
8. 嶋崎宏明、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、西川徹、吉岡健太郎 . NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係 ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A363
9. 村尾道人、川部直人、吉岡健太郎 , C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌に關与する因子の検討 ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A446
10. 福井愛子、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、吉岡健太郎 . 非アルコール性脂肪性肝疾患患者におけるビタミンE投与の有用性~肝硬度測定値の改善効果W含めた検討~ ; 第50回日本肝臓学会総会 ; ホテルニューオータニ 東京 2014/5/29-30 肝臓 :2014;55(suppl. 1):A453
11. 川部直人、橋本千樹、刑部恵介、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、倉下貴光、高村知希、松尾恵美、西川徹、市野直浩、吉岡健太郎 . 肝硬度測定によるB型慢性肝炎の肝発癌予測と核酸アナログ治療効果の検討 ; JDDW2014 第18回日本肝臓学会大会 ; 兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓 :2014;55(suppl. 2):A594
12. 村尾道人、川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、中野卓二、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、吉岡健太郎 . C型肝炎に対するペグイン

ターフェロン・リバビリン併用療法後の経過と発癌について；JDDW2014 第 18 回日本肝臓学会大会；兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓:2014;55(suppl. 2):A652

13. 菅敏樹、斎藤恵美、高村知希、倉下貴光、高川友花、大城昌史、中岡和徳、水野裕子、嶋崎宏明、中野卓二、村尾道人、新田佳史、川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎 .当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirおよびSimeprevirを用いた3剤併用療法の使用経験；JDDW2014 第 18 回日本肝臓学会大会；兵庫県・神戸国際展示場 他 2014/10/23-24 肝臓 :2014;55(suppl. 2):A667

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  
特になし

#### 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。

# 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

## IFN フリー治療における HCV 薬剤耐性変異と治療効果

研究分担者 氏名 上野 義之 所属 役職 山形大学医学部内科学第二講座・教授

### 研究要旨：

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者に対するウイルス肝炎の治療における医療費補助事業の体制を充実し、有効な医療を供給するために、県内医療機関の協力の下に抗ウイルス療法の際の重要な因子である C 型肝炎ウイルス（HCV）の変異の測定と変異の頻度を概算することを目的とした。県内で約 500 名の感染者が経口剤による治療を希望してそのためのウイルス変異に関する調査研究に同意した。そのうち結果が判明した 357 名での 18.5%（66 名）に治療に影響を与える変異が検出された。DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18%にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。治療完遂例における検討では、治療前耐性変異を認めない症例に対する治療効果は良好であったが、多重変異例の SVR 率は低い傾向にあった。多重変異例では治療後も変異の残存と新たな耐性変異が出現し、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。IFN フリー治療の選択には薬剤耐性変異が重要であり、耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後検討が必要である。

### A. 研究目的

IFN フリー治療は忍容性が高い反面、薬剤耐性の評価と治療対象の選択について、これまで以上に高い専門性が必要とされている。一方耐性変異の測定は保険適応外であり、一般病院における治療導入の課題となっている。

本県では肝疾患診療連携拠点病院を中心として、やまがた肝炎ネットワーク内の専門医療機関を対象に、治療前耐性変異スクリーニングを実施することで IFN フリー治療の均てん化を試みており、そのデータを中間解析し、薬剤耐性変異の実態と治療導入アウトカムを分析した。併せて耐性変異と治療効果との関連についても検討した。

### B. 研究方法

ウイルス変異の測定に関する臨床研究に同意した患者より山形大学医学部附属病院およびその関連施設において採血を行ない、HCV の変異（D168、Y93 および L31）について測定した。また既報の治療に影響を与える宿主因子である IL28B などについても測定した。

### （倫理面への配慮）

山形大学医学部倫理委員会の承認を得て臨床研究を行なった。

### C. 研究結果

1) DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 357 例中 66 例（18%）にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。

2) 既存の治療奏功性に関与する IL28B との関連では IL28B の major では Y93 変異の率が高く、IL28B が minor もしくは hetero では Y93 は野生型の頻度が高かった。

3) HCV の耐性スクリーニング検査を行なった後、耐性変異がなかった例では 71% が治療を導入した場、HCV に薬剤耐性変異を認めた例 29 例中 5 例で（17.2%）で本人の強い希望などの理由で治療が導入されていた。

### D. 考察

山形県では HCV 感染者は推計で 4800 人前後存在すると見込まれているが、今回の検討ではその 10.4% に相当する 500 名の感染者が経口剤による治療を希望してそのためのウイルス変異に関する調査研究に同意した。そのうち H26 年 11 月末までに結果が判明した 357 名での 18.5%（66 名）に治療に影響を与える変異が検出された。

全県の感染者の推計数（約 5000 人）からみて、その 1 割程度が現在の経口 2 剤での治療を希望して検査を受けたことは、疫学的に意義深い。今回の治療を見送っている例を含めると山形県では感染者の 5 割以上は既に医療機関に受診している可能性が高い。しかし、未受診者数をより詳細に確定することは医療行政的にも意義深いためさらに詳細な調査を行なうことが必要である。

### E. 結論

DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18% にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。IFN フリー治療の均てん化を目的に、14 の肝炎専門医療機関を対象に治療前耐性変異を測定し、治療導入支援を試みた。現時点では本県の治療導入は耐性変異を有していない症例に積極的に行われていた。

治療完遂例における検討では、治療前耐性変異を認めない症例に対する治療効果は良好であ

ったが、多重変異例のSVR率は低い傾向にあった。多重変異例では治療後も変異の残存と新たな耐性変異が出現し、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。IFNフリー治療の選択には薬剤耐性変異が重要であり、耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後検討が必要である。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡辺 久剛, 佐藤 智佳子, 奥本 和夫, 西瀬 雄子, 斎藤 貴史, 河田 純男, 上野 義之. 【B型肝炎の概念の変遷とその臨床的意義】 B型肝炎ウイルスジェノタイプ B高感染地域における感染実態の変遷と核酸アナログ治療例におけるジェノタイプの臨床的意義. 消化器内科. 2014; 58(2): 213-9.
  - 2) 上野 義之, 橋本 悦子, 阿部 雅則, 良沢 昭銘. 【肝胆膵領域の光学医療;一見に如かず】 肝胆膵領域の光学医療 一見に如かず. 肝・胆・膵. 2014; 69(2):279-88.
  - 3) Shakado S., Sakisaka S., Okanoue T., Chayama K., Izumi N., Toyoda J., Tanaka E., Ido A., Takehara T., Yoshioka K., Hiasa Y., Nomura H., Seike M., Ueno Y., Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. Hepatology Research 2014; 44(9):983-92.
  - 4) Omata M., Nishiguchi S., Ueno Y., Mochizuki H., Izumi N., Ikeda F., Toyoda H., Yokosuka O., Nirei K., Genda T., Umemura T., Takehara T., Sakamoto N., Nishigaki Y., Nakane K., Toda N., Ide T., Yanase M., Hino K., Gao B., Garrison K. L., Dvory-Sobol H., Ishizaki A., Omote M., Brainard D., Knox S., Symonds W. T., McHutchison J. G., Yatsunami H., Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. Journal of Viral Hepatitis. 2014; 21(11):762-8.
  - 5) Ninomiya M., Ueno Y., Shimosegawa T. Application of deep sequence technology in hepatology. Hepatology Research 2014; 44(2):141-8.
2. 学会発表
- 1) Watanabe H., et al and Ueno Y.

Genetic polymorphism in interferon-lambda 4 gene and treatment response to peginterferon and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C. 米国肝臓病学会年次集会 ポストン 2014年

- 2) 三浦 雅人, 上野 義之, 下瀬川 徹. HBe抗体陽性無症候性キャリアの自然経過に関する検討. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年
- 3) 渡辺 久剛, 佐藤 智佳子, 上野 義之. HBV遺伝子型からみた自然経過観察例および核酸アナログ治療例のHBs抗原陰性化と肝発癌予後. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年
- 4) 渡辺 久剛, 斎藤 貴史, 上野 義之. 肝疾患診療における医療連携の在り方 本県における肝炎対策の現状と課題をふまえた「やまがた肝炎ネットワーク」の構築と肝疾患診療連携体制. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年
- 5) 三浦 雅人, 上野 義之, 下瀬川 徹. HBe抗体陽性無症候性キャリアの自然経過に関する検討. 日本肝臓学会第50回総会 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  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

#### 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。

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

薬剤耐性変異からみた C 型慢性肝炎の治療法に関する研究

担当責任者：坂本穰・山梨大学医学部附属病院肝疾患センター・准教授

**研究要旨：**C型慢性肝炎の治療法、特に最も難治とされる1b型HCVに対して、直性作用型抗HCV薬（Direct acting antivirals: DAAs）が開発され急速に進歩した。NS3-4 protease阻害剤のSimeprevir ないしはVaniprevir（VPV）をPEG-IFN+RBVに併用する3剤併用療法は、治療効果と安全性からIFN適格の初回治療例では第1選択であるが、治療効果はPEG-IFN+RBVの治療効果と関連し、前治療再燃例や初回例で有効性が高く、IL28B TT症例では有効性が高いことが明らかになった。また治療失敗例ではNS3耐性が生じるが、これは治療前から存在する微量なクローンから選択増殖されている可能性が示され、例え耐性変異が逆変異により野生型に戻っても耐性部位以外の変異は変化せず、異なる変異の集積をもつウイルスが主流となり、quasispecies構成自体が変化し維持されていることが示された。これは、薬剤耐性機序解明の手掛かりになるばかりか、今後の治療に影響を及ぼす可能性があることから重要な発見と考えられる。一方、わが国で初めて認可されたprotease阻害剤のAsunaprevir（ASV）とNS5A阻害剤のdaclatasvir（DCV）を併用する経口2剤治療の適応は、現在、IFN不適格未治療、IFN不耐容例、無効例に限られるが、治療効果は極めて高いことが判明した。また自然得耐性変異が存在することが知られているが、NS5A-Y93Hは、高感度測定法によれば早期の治療反応性と関連することが判明し、今後最終効果との関連について検討が必要である。さらにNS5A-Y93HはIFN感受性がむしろ高い集団に多く存在する可能性が高く、今後測定法も含め、治療方針を決定するうえで非常に重要であると考えられた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する治療法は、インターフェロン（Interferon: IFN）に加え、直接作用型抗HCV薬（Direct acting antivirals: DAAs）を用いることで急速に進歩した。とくに1b型HCVに対するNS3-4 protease阻害剤のTalaprevir（TVR）Simeprevir（SMV）Vaniprevir（VPV）をPEG-IFNとリバビリン（Ribavirin: RBV）に併用する3剤併用療法は極めて高い治療効果を示した。このうちSMVやVPVは高い治療効果と安全性から3剤併用療法においては第1選択薬である（日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン）。さらにprotease阻害剤のAsunaprevir（ASV）に

NS5A阻害剤のDaclatasvir（DCV）を併用する経口2剤治療も、わが国で初めて認可された。この治療法は極めて高い治療効果を示し、重篤な副作用もほとんどみられないが、平成27年2月現在の適応は、IFN不適格未治療もしくはIFN不耐容例、IFN治療無効例に限られている。従って、IFN適格未治療例は、PEG-IFN+RBV+（TVRまたはSMVまたはVPV）が第1選択である。またDAAには薬剤耐性ウイルスの問題が存在する。これは治療不成功例では薬剤耐性変異がみられるという点と、もともと自然獲得薬剤耐性変異の問題という2点を含んでいる。そこで本研究では、薬剤耐性変異につき、とくに検討し、現時点でのC型慢性肝炎の治療法を

検討することを目的とした。

## B. 研究方法

山梨大学医学部附属病院で治療開始した、1b型C型慢性肝炎症例を対象とし、治療効果と薬剤耐性変異につき、宿主因子・ウイルス因子とともに検討した。

- 1) PEG-IFN+RBV+SMV 症例が 29 例に関しては治療効果と、治療不成功例の薬剤耐性変異につき Ultra-deep sequencing 法で詳細に検討した。
- 2) ASV+DCV 療法 36 例は、治療選択の理由・治療効果につき検討し、NS5A-Y93H 変異と治療効果に関しては Direct sequencing 法と Invader 法による相違を検討した。また、Y93H については他のコホート集団での検出頻度等についても検討した。

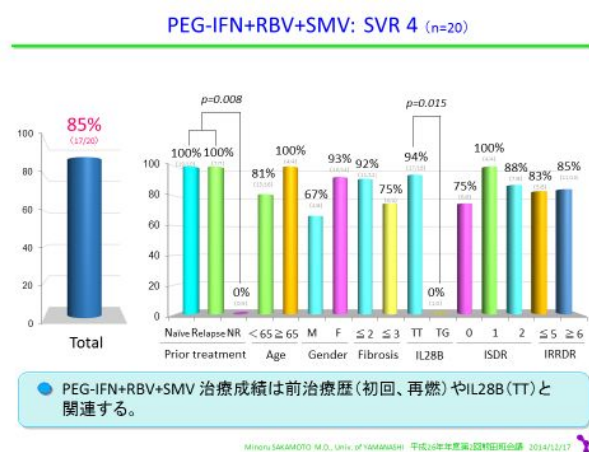
### (倫理面への配慮)

研究については目的・方法・副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利・保護等に関し十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなった。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。

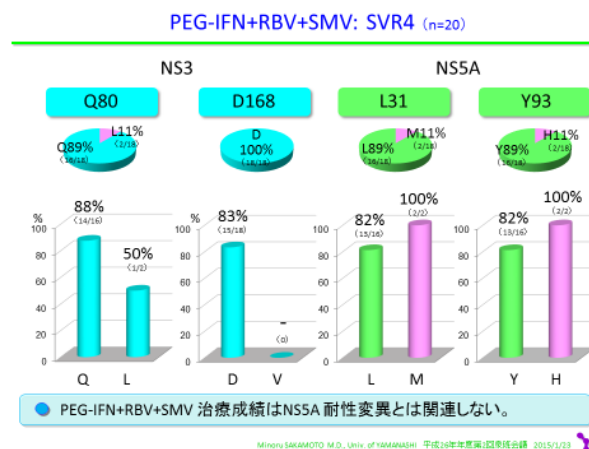
## C. 研究結果

- 1) PEG-IFN+RBV+SMV 29 例の SVR4 は 85% (17/20) であった。治療効果規定因子につき SVR12 を用いて、治療因子 (初回治療、前治療効果 [再燃/無効])、宿主因子 (年齢、性別、肝線維化、IL28B SNPs)、ウイルス因子 (ISDR/IRDR、コアアミノ酸変異) につき検討すると、初回治療/前治療再燃例と IL28B

major type (TT) のみが有意な因子であった。すなわち、前治療無効例では 1 例も SVR 達成しなかったが、初回治療例・前治療再燃では 100% の SVR 率であった ( $p=0.008$ )。また IL28B major type (TT) では、94% の SVR 率であるのに対し、minor type (TG または GG) では 1 例も SVR 率にならなかった ( $p=0.015$ )。



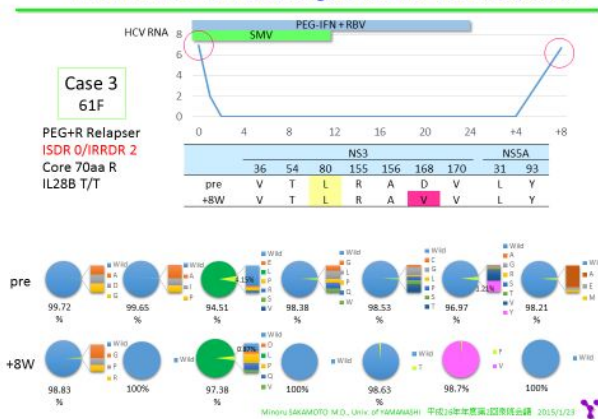
また、NS3-4 protease 阻害剤の耐性変異である Q80L、D168V について検討すると、D168V は存在せず、Q80L は 11% に認め、SVR4 は 50% であった。一方 NS5A 阻害剤の耐性変異である、L31M 変異と Y93H 変異を有する症例は 11% 存在したが治療効果とは関連しなかった。



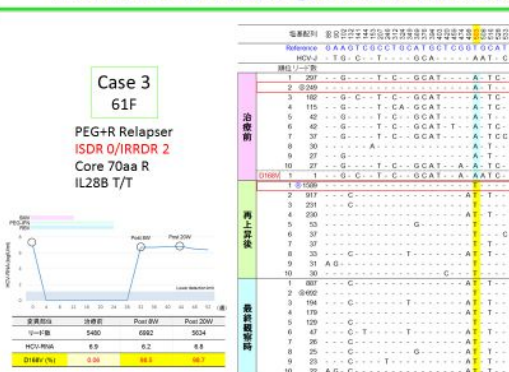


しかし治療失敗例を検討すると、ウイルス再増殖時には NS3-4 protease 阻害剤の耐性変異である D168V 変異が出現していた。これを、Ultra-deep sequencing 法で詳細に検討すると、治療前からわずかながら耐性変異を持ったウイルスが存在することが明らかになった。しかし、耐性部位以外の変異を検討すると、ウイルス再増殖時に多数を占めるウイルスは、治療前に存在していたごく微量のウイルスを起源として選択・増殖している可能性が示唆された。しかも、数か月の経過で、耐性部位のアミノ酸が逆変異し野生型に戻っても、耐性部位以外の変異は変化せず、異なる変異の集積をもつウイルスが主流となり、quasispecies 構成自体が変化し、維持されていた。

PEG-IFN+RBV+SMV: Change of amino acid (Relapse case)



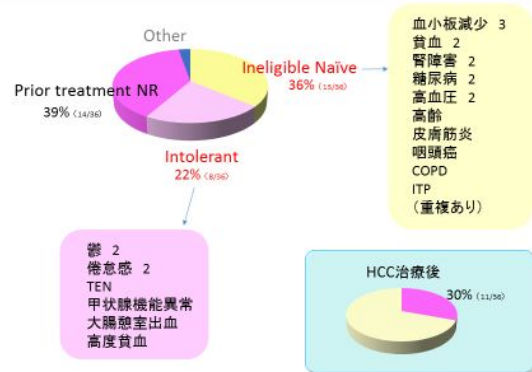
PEG-IFN+RBV+SMV: Change of amino acid (Relapse case)



2) ASV+DCV 治療は 36 例に導入されたが、そ

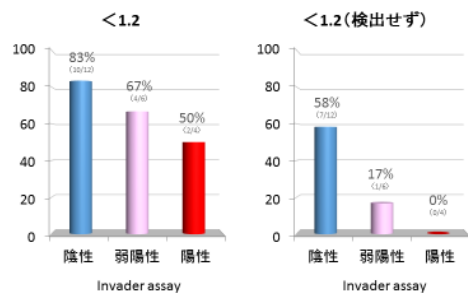
の導入理由は、IFN 不適格未治療 13 例 (36%)、IFN 不耐容 8 例 (22%)、前治療無効例 14 例 (39%) であった。

ASV+DCV: Reason for entry (n=36, Univ. of Yamanashi)



当院では direct sequencing 法を用いて NS5A 阻害剤の耐性変異を治療前に測定し耐性変異を有する症例は原則治療導入していない。しかし早期の治療効果を検討すると、2W でのウイルス陰性化 (<1.2 検出せず) あるいは <1.2 (検出) と Y93H の Invader 法の結果は相関した。

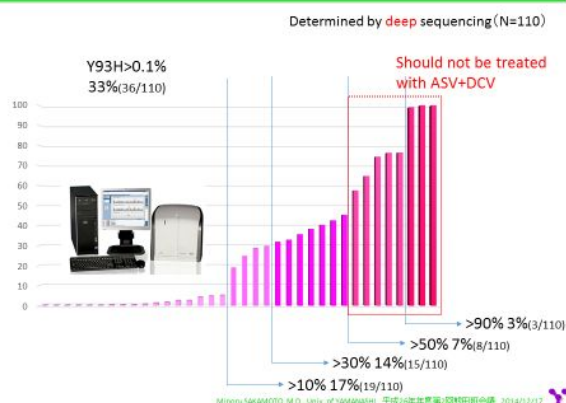
ASV+DCV (n=26, Univ. of Yamanashi)



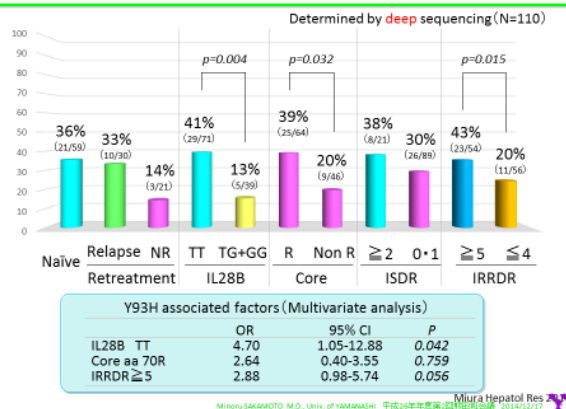
しかし、DAA 製剤未使用の Y93H 頻度を ultra-deep sequencing 法を用いて別の 110 例で検討すると検討すると、混在比率 50% 以上の頻度で検出される症例が 7%、0.1% 以上で検出される症例まで含めると 33% に認められた。この症例の特徴を多変量解析で検討すると、IL28B TT、コア 70 番アミノ酸 R (野生型)、IRRDR

変異数 5 が有意な因子で、IFN 感受性が高いと考えられる集団に多く見られた。

Y93H: Percentage of resistance mutation at aa93



Y93H: Frequency in each background



## D. 考察

1b 型 HCV に対する治療法は IFN 適格未治療例では PEG-IFN+RBV + SMV (もしくは VPV) が第 1 選択であり、IFN 不適格未治療、不応例、IFN 無効例では ASV+DCV 併用療法が第 1 選択である。しかし、DAA 製剤は薬剤耐性変異の問題を含んでおり、これらを慎重に検討する必要がある。とくに NS5A 阻害剤の daclatasvir (DCV) に高度耐性を示す Y93H は、IFN 感受性を示す症例に多く存在する。しかもこれらは PEG-IFN+RBV + SMV の治療効果とは関連しないため、治療選択にあたり慎重な検

討が必要である。しかも耐性変異測定には、種々の方法があり、高感度測定法ではかなりの頻度で耐性ウイルスが存在することが明らかになった。また高感度測定では早期の治療効果を判定できる可能性があり、最終的な治療効果を含め、測定法の臨床的有用性ととも今後の検討課題であると考えられた。

## E. 結論

C 型慢性肝炎の治療方針を決定するためには薬剤耐性変異を十分検討することが必要である。とくに DCV 耐性の Y93H は、測定法や自然獲得耐性例の存在も十分考慮する必要がある。

### まとめ

#### 1、NS3 protease阻害剤の耐性変異の検討

- SMV failure例ではいずれもD168の耐性変異が出現していた。
- D168のminor mutationは治療前から存在していた可能性がある。

#### 2、NS5A阻害剤耐性変異の検討

- Direct sequencingでは検出できない変異をInvader assayでは検出できる可能性がある。
- Invader assayの結果は、ASV+DCV治療の早期の治療反応性と関連する可能性がある。
- NS5A-Y93H変異は、IL28B TT、コア70アミノ酸置換、ISDR/IRRDRと関連する。とくに、IFN感受性が高いと考えられる症例での頻度が高い。

現時点では、NS3およびNS5A領域のDAA耐性変異を検討して治療方針を検討する必要がある。今後、未治療例にASV+DCV治療が適応になってもとくにY93H変異例は、IFN baseの治療効果が高い可能性があることも考慮する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, Sakamoto M, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T,

- Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, Araki T, Enomoto N. Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2014, 44, 1339-1346, DOI: 10.1111/hepr.12309
- (2) Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1 in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014 in press Article first published online : 10 APR 2014, DOI: 10.1111/hepr.12316
- (3) Tatsumi A, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Liver Stiffness Measurement for Risk Assessment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research* 2014 in press Article first published online : 20 OCT 2014, DOI: 10.1111/hepr.12377
- (4) 坂本穰、榎本信幸、線維化進展例に対する 3 剤併用療法、*医学のあゆみ* 249 (3) 237-241, 2014
- (5) 坂本穰、榎本信幸、C 型慢性肝炎、肝硬変、診療ガイドライン UP-TO-DATE、290-297、メディカルレビュー社
- (6) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の治療目標、*HEPATOLOGY PRACTICE C 型肝炎の診療を極める*。138-144、文光堂
- (7) 坂本穰、榎本信幸、DAA 時代におけるインターフェロンの意義、*Mebio* 31、61-63、2014
- (8) 坂本穰、榎本信幸 C 型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子、*日本臨床* 73(2) 208-212、2015
- ## 2. 学会発表
- (1) 小松信俊、前川伸哉、佐藤光明、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シーケンサーを用いた Pre-S 領域の遺伝子学的検討、第 24 回抗ウイルス療法研究会、2014.5.8、富士吉田
- (2) 鈴木雄一郎、坂本穰、辰巳明久、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸。B 型肝炎の核酸アナログ投与における肝炎抑制効果と発癌、第 24 回抗ウイルス療法研究会、2014.5.8、富士吉田
- (3) 前川伸哉、三浦美香、高野伸一、佐藤光明、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 24 回抗ウイルス療法研究会、2014.5.8、富士吉田
- (4) 前川伸哉、三浦美香、高野伸一、佐藤光明、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。HCV 感染者における NS3 プロテアーゼ阻害剤 + NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 24 回抗ウイルス療法研究会、2014.5.8、富士吉田
- (5) 佐藤光明、三浦美香、坂本穰、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸。次世代 sequencer による telaprevir 耐性変異の検討、第 24 回抗ウイルス療法研究会、2014.5.8、富士吉田
- (6) 鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸、核酸アナ

- ログ療法の有効性に関わるウイルス因子、宿主因子の検討、第 100 回日本消化器病学会総会(ワークショップ)、2014.4.26、東京
- (7) 廣瀬純穂、中山康弘、鈴木雄一郎、佐藤光明、小松信俊、辰巳明久、三浦美香、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、岡田大樹、荒木拓次、雨宮秀武、松田政徳、榎本信幸、脈管侵襲をきたした高度進行肝細胞癌に対する治療法とその成績、第 100 回日本消化器病学会総会、2014.4.26、東京
- (8) 坂本穰、三浦美香、佐藤光明、小松信俊、辰巳明久、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと治療反応性、薬剤耐性変異を考慮した難治性 C 型肝炎治療、第 100 回日本消化器病学会総会、2014.4.26、東京
- (9) 辰巳明久、佐藤光明、鈴木雄一郎、廣瀬純穂、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、FibroScan による肝硬度測定および脂肪化測定を用いた NBNC 肝癌評価、第 100 回日本消化器病学会総会、2014.4.26、東京
- (10) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと protease 阻害剤を含む 3 剤併用療法の治療反応性と薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎に対する治療戦略、第 50 回日本肝臓学会総会(シンポジウム)、2014.5.29、東京
- (11) 鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸、B 型肝炎における HBsAg、HBcrAg、ファイブロスキャンの有用性、第 50 回日本肝臓学会総会(シンポジウム)、2014.5.29、東京
- (12) 井上泰輔、辰巳明久、鈴木雄一郎、佐藤光明、三浦美香、雨宮史武、中山康弘、坂本穰、榎本信幸、ファイブロスキャンによる肝硬度と C 型肝炎へのインターフェロン治療、第 50 回日本肝臓学会総会(ワークショップ)、2014.5.29、東京
- (13) 佐藤光明、三浦美香、前川伸哉、小松信俊、辰巳明久、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代 sequencer による telaprevir 耐性変異の解析、第 50 回日本肝臓学会総会、2014.5.29、東京
- (14) 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、鈴木雄一郎、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、Deep sequencing を用いた naturally-occurring DAA resistant HCV の検討、第 50 回日本肝臓学会総会、2014.5.29、東京
- (15) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、EOB-MRI 肝細胞相で低信号を示す乏血性結節と発癌リスクの検討、第 50 回日本肝癌研究会(シンポジウム)、2014.6.5、京都
- (16) 佐藤光明、中山康弘、小松信俊、辰巳明久、三浦美香、雨宮史武、井上泰輔、坂本穰、前島良康、栗山健吾、大西洋、榎本信幸、肝細胞癌に対する定位放射線療法の成績、第 50 回日本肝癌研究会(ワークショップ)、2014.6.5、京都
- (17) 雨宮史武、加藤亮、石田泰章、早川宏、川上智、小馬瀬一樹、門倉信、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、当院における非 B 非 C 型肝炎肝細胞癌の臨床的特徴、第 50 回日本肝癌研究会、2014.6.5、京都
- (18) S.Maekawa, M.Sakamoto, N.enomoto, The Impact of the recently-found SNPs on liver fibrosis in chronic HBV and HCV hepatitis. 第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、

- International Sessin (Symposium)、2014.10.23、神戸
- (19) 鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸、核酸アナログの発癌抑止に及ぼす影響と予後の検討、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (シンポジウム)、2014.10.23、神戸
- (20) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、治療反応性と薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎の治療戦略、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (シンポジウム)、2014.10.23、神戸
- (21) 小松信俊、前川伸哉、佐藤光明、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。次世代シーケンサーを用いた Pre-S 領域の遺伝子学的検討、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2014.10.23、神戸
- (22) 村岡優、坂本穰、辰巳明久、鈴木雄一郎、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸、Fibroscan による NBNC-HCC 高危険群囲い込みと検診への応用、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2014.10.23、神戸
- (23) 小松信俊、本杉宇太郎、佐藤光明、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、市川智章、榎本信幸。EOB-MRI 肝細胞相を用いた発癌リスクの検討、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2014.10.23、神戸
- (24) 佐藤光明、三浦美香、小松信俊、辰巳明久、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーによる telaprevir 耐性変異の解析、第 18 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2014.10.23、神戸
- (25) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎治療と発癌抑制からみた治療法選択、第 40 回日本肝臓学会東部会 (シンポジウム)、2014.11.27、東京
- (26) 鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸、B 型肝炎における Fibroscan 測定の意義、第 40 回日本肝臓学会東部会 (パネルディスカッション)、2014.11.27、東京
- (27) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、ウイルス性肝炎の病態進展における MICA、DEPDC5、PNPLA3 遺伝子多型の臨床的意義の検討、第 40 回日本肝臓学会東部会 (ワークショップ)、2014.11.27、東京
- (28) 佐藤光明、前川伸哉、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代 sequencer による telaprevir 耐性変異と quasispecies の動態の解析、第 40 回日本肝臓学会東部会、2014.11.27、東京

#### H. 知的所得権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

### 作成上の留意事項

委託業務成果報告（業務項目）の題名及び研究者名は、様式第2「業務計画書」に記載された業務項目及び担当責任者を記入すること。

### 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25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. 「F. 健康危険情報」について
  - ・業務項目の担当責任者や研究協力者の把握した情報・意見等についても業務主任者がとりまとめて委託業務成果報告（総括）に記入すること。
5. 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。

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。

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

研究テーマ名 C型慢性肝炎におけるDAA耐性変異とSimeprevir併用療法の治療効果

研究分担者 氏名 黒崎雅之 所属 武蔵野赤十字病院 役職 消化器科部長

研究要旨：直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療例における薬剤耐性変異の頻度を PCR-Direct sequencing 法により検討し、Simeprevir 併用療法を施行した症例における治療前の薬剤耐性変異の存在と治療効果との関連を検討した。DAA 未治療例における遺伝子変異頻度は、NS3 の Q80L が 16%、Q80K が 2%、Q80R が 1%であった。2.4%が D168E 変異を有した。NS5A では、L31 変異が 3%、Y93 変異が 22%であった。Simeprevir 併用療法施行例のうち、Q80L が 14%、Y93H が 26%存在した。Q80L の 85%が SVR、Y93H の 86%が SVR となり、同変異がない症例と同様の有効性であった。第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異の頻度は低く、また高頻度に検出される Q80L は治療効果に影響を与えないため、同変異を Simeprevir 併用療法前に測定する意義は少ない。第二世代プロテアーゼ阻害剤である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法においては、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在しても治療の有効性は良好であり、同変異がある症例において治療選択肢となる。

A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療例における薬剤耐性変異の頻度を検討する。さらに、Simeprevir 併用療法を施行した症例における治療前の薬剤耐性変異の存在と治療効果との関連を検討し、薬剤耐性が存在した場合の治療選択肢を検討する

B. 研究方法

DAA 未治療例の血清から RNA を抽出し、PCR-Direct sequencing 法により、NS3、NS5A の遺伝子変異を検出した。

（倫理面への配慮）

本研究の目的・方法、個人情報保護等について十分な説明を行い、同意を得たうえで遂行した。を本研究については、当院の臨床研究委員会により倫理的妥当性を検討し、承認を得ている。

C. 研究結果

DAA 未治療例における遺伝子変異頻度は、NS3 の Q80 変異は 19%、そのうち Q80L が 16%、Q80K が 2%、Q80R が 1%であった。D168 変異は 3%で、そのうち 2.4%が D168E で、その他は D168V、D168A であった。NS5A では、L31 変異が 3%、Y93 変異が 22%であった。

Simeprevir 併用療法を行った 128 例のうち、Q80L が 14%、Y93H が 26%存在した。Q80L の症例のうち 85%が SVR となり、同変異がない症例と同様の有効性であった。Y93H の症例のうち 86%が SVR となり、同変異がない症例と同様の有効性であった。

D. 考察

DAA 治療歴のない症例でも、薬剤耐性変異が高頻度に存在した。第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異は 3%であるが、NS5A 阻害剤に対する耐性変異は 20%以上であった。

第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異の頻度は低く、また高頻度に検出される Q80L は治療効果に影響を与えないため、同変異を治療前に測定する意義は少ないと考えられた。

第二世代プロテアーゼ阻害剤である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法においては、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在しても治療の有効性は良好であり、同変異がある症例において治療選択肢となることが確認された。

E. 結論

DAA 治療歴のない症例でも、薬剤耐性変異が高頻度に存在するが、Simeprevir 併用療法においては、治療前に薬剤耐性変異を測定する意義は少ない。一方、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在した場合には、同変異に対しても有効である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法が治療選択肢となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Itakura J, **Kurosaki M**, Takada H, Nakakuki

N, Matsuda S, Gondou K, Asano Y, Hattori N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N & Izumi N. Naturally occurring, resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants are linked to IL28B genotype and are sensitive to interferon-based therapy. *Hepatol Res* in press.

resistant to direct acting antivirals: their prevalence and response to interferon based therapy

- 2) Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, **Kurosaki M**, Izumi N, Kokudo N Use of simeprevir following pre-emptive pegylated interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in living donor liver transplant recipients: a 12-week pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22:144-150.

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

1. 学会発表

- 1) 日本肝臓学会総会シンポジウム 1 シンポジウム 1 「C 型肝炎に対する DAA を用いた治療戦略」インターフェロン反応性と耐性変異に基づく DAA 治療戦略 **黒崎雅之**、泉並木
- 2) 日本消化器病総会シンポジウム 6 「難治性 C 型肝炎治療の展望」DAA 耐性変異と IFN 反応性に基づく難治性 C 型肝炎の治療戦略 **黒崎雅之**、鈴木祥子、泉並木
- 3) JDDW2014 パネルディスカッション 1 「C 型肝炎治療の新展開と到達点」シメプレビル併用療法における治療早期成績の検討 **黒崎雅之**、鈴木祥子、泉並木
- 4) APASL2014 Itakura J, **Kurosaki M**, Izumi N et al. Naturally occurring hepatitis C virus variants that are



#### 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。

# 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、Breakthrough 2 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, Kajiwarra 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。

# 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

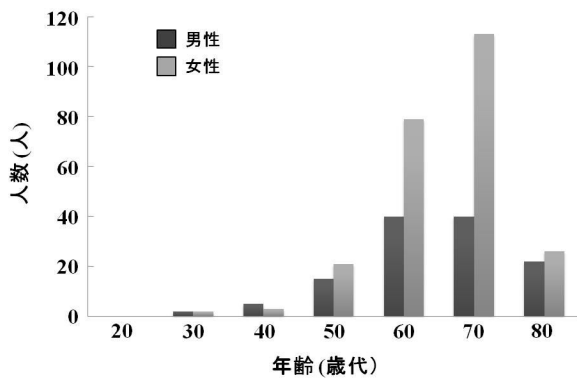
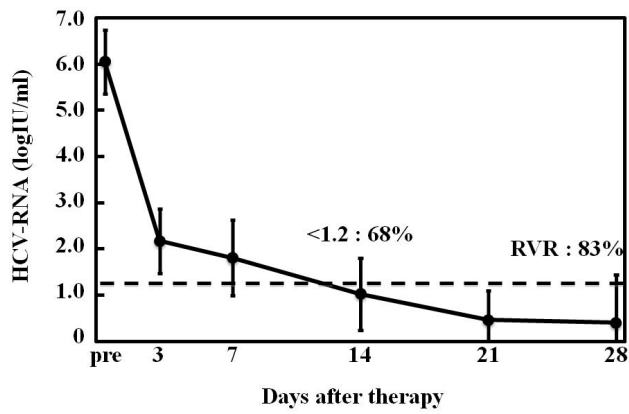


图 2



#### 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。



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

Invader 法と Direct sequence 法を用いた HCV 薬剤耐性評価に関する検討

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部肝疾患相談センター 診療教授

研究要旨：

インターフェロン（IFN）フリーであるプロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルと NS5A 阻害剤であるダクラタスビルの経口 2 剤併用治療が導入され、治療が困難であった IFN 不応例、肝硬変、高齢者、他疾患を有している C 型肝炎が治療可能になった。抗ウイルス活性が強く、比較的副作用も軽微で高率にウイルス排除（SVR）が期待される。一方で薬剤耐性が治療効果に影響することが明らかになっている。薬剤耐性の検査方法はいくつか報告があるが、同一検体を用いて NS5A 蛋白とプロテアーゼ蛋白の薬剤耐性プロファイルである 93 番、31 番、156 番を Invader 法と Direct sequence 法により評価した。NS5A 領域の 93 番、31 番では Invader 法で薬剤耐性が陰性ないし弱陽性であれば Direct sequence 法においても Major peak 陽性は少なく、Invader 法で陽性であれば Direct sequence 法でも薬剤耐性がみられる。しかし NS3/4 領域の 168 番では Invader 法で陰性であるにもかかわらず、Direct sequence 法で陽性であるケースがみられ、注意を要する。両方の比較から、薬剤耐性については検査法の特徴を理解し、判断する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

はじめに：ダクラタスビル、アスナプレビル経口 2 剤併用療法では薬剤耐性が治療効果に影響するため、薬剤耐性を評価し治療導入することが推奨されている。現在、Invader(Inv)法と Direct sequence(DS)法で評価されているが、耐性評価に discrepancy がみられる。両評価法による相違と問題点について検討した。

B. 研究方法

対象 2014 年 8 月から 11 月までに治療導入を考慮した 110 例（男性 48 例、女性 62 例、平均年齢 72.3 歳）を対象として、Invader 法で 110 例を評価し、NS3/4 領域 168 番、NS5A 領域 93 番、31 番については同一検体で Direct sequence 法で解析し、薬剤耐性を比較検討した。血液検体より RNA を抽出し、増幅後 PCR Invader 法（BML）により測定した。相対定量で 1%以下の耐性を陰性、1-20%を弱陽性、20%以上を陽性とした。Direct sequence 法は Applied Biosystems® 3130 Genetic Analyzer を用いて解析し、Major peak を陽性とした。統計学的検討は 二乗検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。

（倫理面への配慮）

臨床研究審査委員会の承認後、書面にて同意を得て行った。

C. 研究結果

1. Invader 法による薬剤耐性変異の割合（表 1）  
Invader 法では陽性率は、Y93 変異陽性は 21/110(19%)、弱陽性 19%、陰性 61%であった。L31 変異陽性は 3/110(2.7%)、D168 変異陽性は

3/110(2.7%)であった。

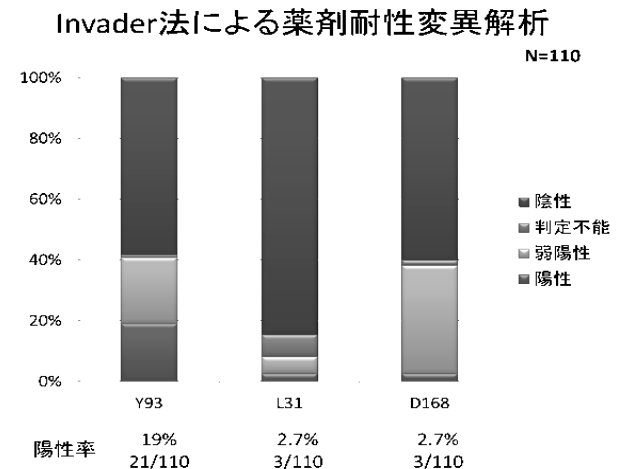


図 1. Invader 法による Y93、L31、D168 の薬剤耐性を示す。

2. Direct sequence との比較（表 1）

Y93 変異のうち、Invader 法で陰性症例は Direct sequence 法ではすべて陰性であった。弱陽性のうち 2 例は minor 陽性で残りは陰性であった。Invader 法で陽性例のうち、3 例は Direct sequence 法で陰性であった。L31 についても同様の所見であり、Invader 法で陰性、弱陽性で major 陽性はみられなかった。一方、D168 については、Invader 法で陰性例で、2 例 Major Peak がみられた。

表1 Invader(Inv)法とDirect sequence (DS)法によるY93、L31、D168による薬剤耐性の比較

Y93				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv 陰性	判定不能
DS 陰性	3	16	58	1
DS minor 陽性	5	2	0	0
DS major 陽性	10	0	0	0

L31				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv陰性	判定不能
DS 陰性	1	2	82	7
DS minor 陽性	1	1	0	0
DS major 陽性	1	0	0	0

D168				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv 陰性	判定不能
DS 陰性	2	30	53	1
DS minor 陽性	0	0	0	0
DS major 陽性	0	1	2	0

この結果、Y93とL31については、Invader法で陰性、ないし弱陽性であれば、Direct sequence法で陰性であることが多いので、治療対象と考えるとよいと思われる。しかし、D168についてはInvader法陰性であっても、Direct sequence法陽性があり、十分に検証の上、治療導入する必要がある。特にプロテアーゼ阻害剤無効例では、治療導入に際して、耐性変異のチェックをして、治療導入する必要がある。他の耐性変異プロフィール(V36/T54/Q80/R155/A156/D168/L31/Y93)での評価はInvader法陽性で、Direct sequence法major peak陽性は75%、Invader法弱陽性でDirect sequence法での陽性率は8.7%、Invader法陰性で、Direct sequence法でmajor peak陽性は0.6% minor peak陽性は0.16% Invader法判定不能はDirect sequence法では全例陰性であった。

#### D. 考察

IFNフリー治療であるNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤の登場により肝炎治療の環境は著しく飛躍した。従来治療IFNによる治療が困難であった肝硬変や高齢者、自己免疫性肝炎の患者にも対象は拡大された。またIFNに不応の患者も高率に治癒することが期待される。しかし、耐性変異を有する場合は治癒率が低下することから、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤ではD168変異、NS5A阻害剤ではY93、L31の耐性検査が望ましいとされている。現在耐性検査では、Invader法とDirect sequence法があり、その

特徴をよく理解し、治療導入する必要がある。今回、同一の検体を用いて、Invader法とDirect sequence法による測定を行い、比較検討した。Invader法が感度がいいため、Invader法陰性、弱陽性、測定不能は、Direct sequence法では多くは陰性であった。一方D168のみ、Invader法で陰性であるにもかかわらずDirect sequence法で陽性であった。D168については両者の乖離がみられるため、治療導入は注意が必要である。

#### E. 結論

Invader法とDirect sequence法では耐性変異プロフィールの評価に乖離がみられ注意が必要である。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
1. 学会発表  
なし

( 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

#### 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。

# 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

## 抗 HCV 治療後の肝機能改善効果と線維化・腫瘍マーカーの推移

- IFN-free DAA2 剤併用例と IFN 併用治療例の比較 -

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 病院長

研究要旨： 2014 年 9 月より遺伝子 1 型 C 型慢性肝疾患症例に対して IFN フリーの新規経口剤治療である asunaprevir/daclatasvir 併用療法が可能となった。本治療の生化学的、ウイルス学的効果、および、線維化指標や腫瘍マーカーの推移を IFN ベースの従来治療例と比較し、治療後の肝発癌についても合わせて検討した。新規治療対象例は、従来治療例に比して高齢、線維化進展例が高率の傾向を認めたと、血液生化学検査成績、ウイルス学的反応は良好であった。FIB-4 index や AFP 値の低下率も IFN 併用例と比べ同等以上であった。現時点までの治療後肝発癌は低率であり、少なくとも IFN 併用例との比較において治療後発癌率の有意な上昇は認めなかった。

### A. 研究目的

C 型慢性肝疾患（遺伝子型 1 型慢性肝炎、代償性肝硬変）に対して、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（PI）である asunaprevir（ASV）と NS5A 複製複合体阻害剤である daclatasvir（DCV）の経口剤 2 剤による IFN フリー直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）治療が可能となり、高い抗 HCV 効果を示している。しかし、ASV/DCV 併用療法の長期的肝病変進展抑制効果に関しては、現時点まで明らかにされていない。

今回の研究では、ASV/DCV 併用療法における、肝機能・線維化マーカー・腫瘍マーカーの治療後改善効果について、従来標準治療である PEG-IFN/ribavirin（RBV）の 2 剤、あるいは、PEG-IFN/RBV/PI の 3 剤併用療法と比較検討した。

### B. 研究方法

対象は、遺伝子型 1 型の C 型慢性肝疾患（慢性肝炎、代償性肝硬変）症例で、

- ① ASV/DCV2 剤併用（SVR 判定可能例）48 例
- ② ASV/DCV2 剤併用（2014 年 9 月以降導入例）126 例

- ③ PEG-IFN/RBV/PI 3 剤併用例 123 例

- ④ PEG-IFN/RBV 2 剤併用例 262 例

とした。なお、①は全症例、②は開始後 2 週間以上経過症例を対象とした。③の SVR 例に関しては 24 週間投与症例を、④の SVR 例は 48 週間投与症例を対象とし、治療期間延長例は除外した。Non-SVR 例については、期間途中の中止例も解析対象とした。

上記対象に関し、治療開始前からの血液生化学検査成績、肝線維化指標の FIB-4 index、AFP 値などの推移を比較した。治療終了後の累積肝発癌率については、Kaplan-Meier 法により解析した。

なお、今回の解析においては、個人が特定できないよう配慮した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象症例の背景因子

治療が終了し効果判定が可能な①③④の 3 群間の背景因子において、①群では、年齢中央値が 64 歳（③群 60 歳、④群 59 歳）と高齢、男性比率が 31.3%（③群 50.4%、④群 45.0%）と低率、IL28B major（TT）例比率が 58.3%（③群 64.3%、④群 63.9%）、肝硬変比率が 14.6%（③群 6.5%、④群

7.6%)と、①群ではこれまでのPEG-IFN治療では難治に関連した要因が高率の傾向を示した。

## 2. 各群の治療成績

SVR率は、①群48例中43例(89.6%)、③群123例中102例(82.9%)、④群262例中100例(38.2%)であった。

## 3. 各群の治療後の肝癌発生

治療終了後の観察期間は、①群2.3年(1.2-4.1年)、③群2.0年(0.5-5.7年)、④群5.1年(1.0-9.1年)で、治療終了後の肝発癌例は、①群0例、③群3例(2.4%)、④群13例(5.0%)であった。

また、SVR後の肝発癌例は、それぞれ、0例、2例(1.6%)、2例(0.8%)であった。

## 4. ASV/DCV2剤併用例の治療開始早期のウイルス学的、生化学的変化

ASV/DCV併用開始時/1週間後/2週間後の、HCV RNA量の平均値は、5.98、/2.10/1.73(logIU/mL)、血清ALT平均値は、47.8/26.9/22.6(IU/L)と早期より、良好な反応を示した。

## 5. 生化学的検査成績の推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後の血清ALT値は、①群SVR例で60/23/17/20と低下した。(終了時で-64%、1年後で-69%に低下)③群SVR例は48/18/17/20、④群SVR例で56/16/15/17と推移し、非SVR例(52/31/33/32)に比して低値で維持された。

## 6. 治療後の肝発癌

今回の対象例全体に置ける治療後の累積肝発癌率は、3年後3.3%、5年後4.0%、8年後10.0%であった。

このうち、③群では3年、5年とも4.7%、④群では3年2.8%、5年4.0%で、SVR例に限定した場合は、③群では3年、5年ともに5.3%、④群では3年、5年ともに2.5%であった。一方、①群からは、現在までは発癌例は認めていない。

## 7. FIB-4 indexの推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後のFIB-4 index中央値は、①群SVR例で3.13/2.45/2.53/2.62と低下した。(終了時で-19%、1年後で

-28%に低下)③群SVR例で2.27/2.40/1.98/1.90、④群SVR例で2.19/1.77/1.87/1.99、非SVR例で2.78/2.95/2.66/2.90の推移で、①群SVR例のFIB-4 index低下率が最も高かった。

FIB-4 indexが3.0以上の症例は、①群SVR例では、開始前55.8%であったが、治療終了時に37.2%、1年後に29.3%に低下していた。同様に③群SVR例では、27.7%から34.1%、10.6%に、④群SVR例では31.3%から17.3%、15.0%に低下した。

## 8. AFP値の推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後のAFP中央値は、①群SVR例で6.8/4.3/3.5/3.0と低下した。(終了時で-37%、1年後で-47%に低下)③群SVR例で5.3/4.1/3.5/3.0、④群SVR例で4.8/3.6/3.3/3.3、非SVR例で6.3/5.3/5.3/4.7の推移で、①群SVR例のAFP低下率が最も高かった。

AFP値が10以上の症例は、①群SVR例では、開始前32.6%であったが、治療終了時に7.3%、1年後に2.4%に低下していた。同様に③群SVR例では、20.0%から9.2%、5.0%に、④群SVR例では23.2%から2.4%、1.3%に低下した。

## D. 考察

C型肝炎に対する治療効果は直接作用型抗ウイルス剤(DAA)の登場により飛躍的に向上した。2011年にHCV遺伝子1型症例に対しPEG-IFN/RBVと第一世代PIであるtelaprevirの3剤併用が可能となり、2013年にsimeprevir、2014年にはvaniprevirが第二世代PIとして使用可能となった。さらに、2014年9月からASV/DCVの2剤によるIFNフリー経口療法が可能となった。国内臨床試験におけるASV/DCV療法のSVR率は、IFN不適格/不耐容例87.4%、IFN治療無効例80.5%と報告され、高い抗ウイルス効果が期待されている。しかし、現時点において、DAA治療例における長期的な臨床的意義に関しては十分な

検討はされていない。本研究では、当科で ASV/DCV 併用療法を試行した症例の血液生化学検査成績、ウイルス学的効果に加え、治療後の肝発癌、肝線維化マーカーなどを検討した。

経口 2 剤による新規治療は、従来の IFN 併用治療が困難な例（不適格、不耐容例）を多く含むため、高齢者や線維化進展例の割合が多い。国内臨床試験に登録し治療効果が判明している①群の年齢が中央値 64 歳（42-75 歳）と、PEG-IFN/RBV の 2 剤併用や PI との 3 剤併用例に比べて高齢であるが、製造販売後に導入した②群では中央値 71 歳（32-82 歳）とさらに高齢者が対象となった。また、肝硬変症例の割合は、①群で 14.6%であったが、②群では 126 例中 54 例（42.9%）とさらに上昇し、IFN 難治と同時に肝発癌リスクの高い症例が対象とされている。

ASV/DCV 併用療法における HCV RNA 量の減少は治療早期から良好で、開始後 24 時間で 2.84 log、1 週間で 4.25 log の減少を示した。治療効果判定が確定している①群における SVR 率も 89.6%と高い有効性を示した。

血液生化学的検査においても、治療開始後 1 週/終了時/1 年後の経過において、ASV/DCV 例の ALT 値は、開始時より 41%/64%/69%の低下を示した。アルブミン濃度は、治療終了時/1 年後/3 年後に 3%/7%/8%の上昇を、血小板数は 1%/9%/8%の上昇をそれぞれ認めた。IFN 併用群においても SVR 例においては同様の効果を示しているが、進行例の多い ASV/DCV 投与例において、同等以上の有効性が示された。

本研究では、肝線維化の評価を FIB-4 index を指標として行った。治療開始時には高齢、肝硬変例が多い①群の FIB-4 index が他群よりも高値であるが、治療終了時、1 年後の変化率は他群より高い改善度を認めた。AFP も同様の傾向を示し、①群の治療開始時 AFP 値は他群よりも高めであるが、治療終了時、1 年後の変化率は他群より高い低下を認めた。

抗 HCV 治療後の肝発癌に関しては、対象症例

数や観察期間が異なり、各治療群の対等な比較は困難であるものの、ASV/DCV 併用の①群において、2.3 年（1.2-4.1 年）の治療後経過観察の範囲内では肝癌発生例は認めていない。製造販売後の現在、さらに高齢、線維化進展例を含む症例数が増加するため、今後、DAA 治療例からの肝発癌症例も増加することが予想されるが、現時点では、IFN ベースの従来の治療例に比して治療後肝発癌症例が高率となる結果は認められない。

これまでに IFN 治療による SVR 例では肝発癌が抑制されることが明らかにされてきたが、IFN 自体の肝発癌に対する直接的抑制効果に関する臨床的検証は十分ではない。今回、IFN フリーの新規治療が導入され、SVR 後の肝発癌率について興味を持たれるところであるが、少なくとも現時点まで、IFN 使用例に比して肝癌発生が高率である成績は示されていない。ただし、今後、発癌高リスク例に対する IFN フリー-DAA 治療例が増加することが見込まれ、SVR 後の肝発癌に関する十分な経過観察が重要である。

## E. 結論

ASV/DCV の IFN フリー-DAA 経口 2 剤による新規治療は、従来からの IFN ベース治療と比較して、高齢、線維化進展例の比率が高い症例が対象となっているが、ウイルス学的、生化学的には良好な反応を示し、線維化指標の低下も認めた。さらに、治療後の肝癌発生も現在までは低率であり、長期的にも有用な効果を認めた。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Karino T, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Sato T, Ohmura T, Toyota J. Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir /pegylated interferon /ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2014; 21: 341-347

2) Sato T, Yamazaki K, Kimura M, Toyota J, Karino Y.

Endoscopic color doppler  
evaluation of gastric varices  
portal hypertension. Diagnostics

発表者氏名・演者氏名について

・ご自分の氏名にアンダーラインを引いて下さい。  
・共著者、演者全員の氏名を記載して下さい。

記載項目について

・論文は、著者名、タイトル、発表誌名、年、巻、頁の順に記載。  
・学会については、演者名、学会名、開催地、年の順に記載。

3) 髭修平、中島知明、小関至

記入順について

・新しい順に並べて下さい。

司. 核酸アナログ治療の  
内科 2014; 113: 689-692

4) 髭修平、小関至、狩野吉康、豊田成司. ラミブ  
ジンの、アデホビル治療の成績と多剤耐性ウイル  
ス. 医学と薬学 2014; 71: 1171-1178

5) 髭修平、豊田成司. ITPA. Hepatology Practice  
「C型肝炎の診療を極める」2014; 3: 63-66

## 2. 学会発表

1)

2)

3)

( 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

#### 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。



別紙4  
書籍

## 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
芥田憲夫 熊田博光	B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法	高久史麿	治療薬ハンドブック2014	じほう	東京	2014	554-560
熊田博光	C型肝炎治療～DAA <sub>s</sub> で広がる治療対象～	熊田博光、 茶山一彰、 豊田成司	C型肝炎治療～DAA <sub>s</sub> で広がる治療対象～	(株)医薬ジャーナル社	東京	2014	1
鈴木 文孝	NS5A阻害剤	榎本 信幸	HEPATOLOGY PRACTICE Vol.3	文光堂	東京	2014	189-192
鈴木 文孝	C型慢性肝炎治療のガイドライン(厚労省研究班編)の概説	熊田 博光	C型肝炎治療～DAA <sub>s</sub> で広がる治療対象～	(株)医薬ジャーナル社	東京	2014	55-62
鈴木 文孝	DAA <sub>s</sub> によるIFNフリー療法(IFN free regimen)	熊田 博光	C型肝炎治療～DAA <sub>s</sub> で広がる治療対象～	(株)医薬ジャーナル社	東京	2014	108-119
髭修平、 豊田成司	ITPA	榎本信幸、 竹原徹郎、 持田智	Hepatology Practice 「C型肝炎の診療を極める」	文光堂	東京	2014	63-66
平松 直樹、 小瀬 嗣子、 竹原 徹郎	C型肝炎治療の新展開	竹原徹郎、 金井隆典、 下瀬川徹、 島田光生	Annual Review with 消化器 2015	中外医学社	東京	2015	63-73
大橋 靖雄	生物統計学の世界	大橋 靖雄	生物統計学の往古来今	スコット株)	東京	2014	
坂本穰、 榎本信幸	C型肝炎の治療目標	榎本信幸、 竹原徹郎、 持田智	HEPATOLOGY PRACTICE C型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	2014	138-144
坂本穰、 榎本信幸	C型慢性肝炎、肝硬変、	門脇孝ほか 監修、五十嵐隆ほか 責任編集	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	大阪	2014	290-296
坂本穰、	DAA 併用療法(IFN based regimen)	熊田博光、 茶山一彰、 豊田成司	C型肝炎治療～DAA <sub>s</sub> で広がる治療対象～	医薬ジャーナル社	大阪	2014	89-107

榎本信幸							
川部直人、 吉岡健太郎	エラストグラフィ	榎本信幸、竹原徹郎、持田智	HEPATOLOGY PRACTICE vol 3 C型肝炎の診療を極める 基本から最前線まで	文光堂	東京	2014	73-79
清家正隆	非アルコール性脂肪性肝疾患	福井次矢他	2015今日の治療指針	医学書院	東京	2015	538-539
清家正隆	自己免疫性肝疾患と原発性肝癌	竹原徹郎 持田智 大平弘正 坂井田功	HEPATOLOGY PRACTICE vol4 難治性肝疾患の診療を極める	文光堂	東京	2014	45-49
清家正隆	脾摘・PSE併用IFN療法	竹原徹郎 持田智 榎本信幸	HEPATOLOGY PRACTICE	文光堂	東京	2014	223-228
清家正隆	予後・合併症	日本消化器病学会	NAFLD/NASH診療ガイドライン2014	南江堂	東京	2014	126-136

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
<u>Kumada H</u> , Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Timothy E, Fiona M, Andrew D, Ishikawa H, Eric H	Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection.	Hepatology	59(6)	2083-2091	2014
<u>Kumada H</u> , Marco daCosta DiBonaventura, Yong Yuan,	The Patient-Related Burden of Pegylated-Interferon- $\alpha$ Therapy and Adverse Events among Patients with Viral Hepatitis C in	V H R I	3	50-58	2014

Anupama Kalsekar, Lewis Kopenhafer, Ann Tang, Timothy W.Victor, Gilbert L'Italien, Chayama K, Toyota J	Japan.				
<u>Kumada H</u> , Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, 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>Kumada H</u> , Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection; The CONCERTO-4 study.	Hepatol Res		Epub ahead of print.	2014
Suzuki F, 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, <u>Kumada H</u>	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	49	1094-1104	2014
Hara T, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H</u>	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
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Suzuki Y, <u>Kumada H</u>	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, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H</u>	Prevention of Disease Progression with Anti-Inflammatory Therapy in Patients with HCV-Related Cirrhosis: A Markov Model.	Oncology	86	295-302	2014

Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Evolution of Simeprevir-Resistant Variants Over Time by Ultra-Deep Sequencing in HCV Genotype 1b.	J Med Virol	86	1314-1322	2014
Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	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, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	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, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, <u>Kumada H</u> , 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, Suzuki F, Seko Y, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u>	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, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H</u>	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, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, <u>Kumada H</u> , Chayama K	Telaprevir is effective given every 12 h at 750mg with pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT.	Antiviral Therapy	19	277-285	2014

Phil McEwan, Thomas Ward, Samantha Webster, Yong Yuan, Anupama Kalselar, Kristine Broglio, Kamae I, Melanie Quintana, Scott M.Berry, Kobayashi M, Inoue S, Ann Tang, <u>Kumada H</u>	Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C Genotype 1b.	V H R I	3C	136-145	2014
Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, <u>Kumada H</u>	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepato Res	44	983-992	2014
Kishi A, Hayashi N, Obara K, Aoki K, Yamada I, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus.	J AM ACAD DERMATOL	70(3)	584-586	2014
Izumi N, Hayashi N, <u>Kumada H</u> , Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S	Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies.	J Gastroenterol	49	941-953	2014
Hayashi N, Izumi N, <u>Kumada H</u> , Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S	Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase trial.	J Hepatol	61	219-227	2014
Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata k, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohashi Y, <u>Kumada H</u>	The Peretinoin Study Group. Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2014

King LY, Canasto-Chibuque C, Johnson KB, Yip S, Chen X, Kojima K, Deshmukh M, Venkatesh A, Tan PS, Sun X, Villanueva A, Sangiovanni A, Nair V, Mahajan M, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> , Iavarone M, Colombo M, Fiel MI, Friedman SL, Llovet JM, Chung RT, Hoshida Y	A genomic and clinical prognostic index for hepatitis C-related early-stage cirrhosis that predicts clinical deterioration.	Gut		Epub ahead of print	2014
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u>	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
Tateishi R, Okanoué T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, <u>Kumada H</u> , Hayashi N, Koike K	Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2014
Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Nakachi K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Okusaka T, Nishigaki Y, Shiomi S, Kudo M, Ido K, Karino Y, Hayashi N, Ohashi Y, Makuuchi M, <u>Kumada H</u>	Peretinoin Study Group. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2014
Arase Y, Heianza Y, Hara S, Ohmoto-Sekine Y, Amakawa K, Tsuji H, Ogawa K, Saito K, Kodama S, Ikeda K, <u>Kumada H</u> , Kobayashi T, Sone H	Potential impact of joint association of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase on insulin resistance in Japan: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 19(TOPIC 19).	Hepatol Res		Epub ahead of print	2014

Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, <u>Kumada H</u>	Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study.	Hepatol Res	44	1234-1240	2014
Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients.	Hepatol Res	44	163-171	2014
Tomizawa K, Suyama K, Matoba S, Hosaka Y, Toda S, Moriyama J, Shimomura A, Miura Y, <u>Kumada H</u> , Kuroyanagi H, Takano T	The safety of chemotherapy for colorectal cancer patients with hepatitis C virus infection.	Med Oncol	31	212-218	2014
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, <u>Kumada H</u> .	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepatol Res	44	1047-1055	2014
Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N, Ishikawa H, Miyagoshi H, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Eric A Hughes, <u>Kumada H</u>	A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection.	Antiviral Therapy	19	491-499	2014
Yasui K, Kawaguchi T, Shima T, Mitsuyoshi H, Seki K, Sendo R, Mizuno M, Itoh Y, Matsuda F, <u>Okanoue T.</u>	Effect of <i>PNPLA3</i> rs738409 variant (I148M) on hepatic steatosis, necroinflammation, and fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2014
Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, Nakayasu Y, Ochi M, Yamada I, <u>Okanoue T.</u>	Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan	Hepatol Res		Epub ahead of print	2014

Kumada H, Hayashi N, Izumi N, <u>Okanoue T</u> , Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study	Hepatol Res		Epub ahead of print	2014
Hayashi N, Izumi N, Kumada H, <u>Okanoue T</u> , Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S	Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: the CONCERT-1. A phase trial	J Hepatol	61	219-227	2014
Izumi N, Hayashi N, Kumada H, <u>Okanoue T</u> , Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S	Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERT-2 and CONCERT-3 studies.	J Gastroenterol	49	941-953	2014
Shakado S, Sakaida S, <u>Okanoue T</u> , Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seiki M, Ueno Y, Kumada H.	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatol Res	44	983-992	2014
Karino T, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Sato T, Ohmura T, <u>Toyota J</u> .	Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir /pegylated interferon /ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Viral Hepatitis	21	341-347	2014
Sato T, Yamazaki K, Kimura M, <u>Toyota J</u> , Karino Y.	Endoscopic color doppler ultrasonographic evaluation of gastric varices secondary to left-sided portal hypertension.	Diagnostics	4	94-103	2014
Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, <u>Ohashi Y</u> .	Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently, relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Lancet		Epub ahead of print	2015
Sato I, Makino H, Shimozuma K, <u>Ohashi Y</u> .	Survey of medical care by oncologists for depression in breast cancer patients	Palliative Care Research	9(3)	132-139	2014



Kashiwabara K, Matsuyama Y, <u>Ohashi Y.</u>	A bayesian stopping rule for sequential monitoring of serious adverse events	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	48	444-452	2014
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, <u>Takehara T.</u>	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.		Epub ahead of print	2014
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, <u>Takehara T.</u>	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.	22(3)	254-262	2015
Hiramatsu N, Oze T, <u>Takehara T.</u>	Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy.	Hepatol Res.	45(2)	152-161.	2015
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, <u>Takehara T.</u>	Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	44(12)	1165-71.	2014
<u>Takehara T.</u>	Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection.	Expert Rev Anti Infect Ther..	12(8)	909-917	2014
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, <u>Takehara T.</u> ; Osaka Liver Forum.	Post-treatment levels of $\alpha$ -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy.	Clin Gastroenterol Hepatol.	12(7)	1186-95.	2014

Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N, Yamada R, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, <u>Takehara T.</u>	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.	49(7)	1175-82.	2014
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, <u>Takehara T.</u>	Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin.	J Viral Hepat.	21(5)	357-365.	2014
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, <u>Takehara T.</u>	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.	49(4)	737-47.	2014
Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kondo N, Tanaka S, Arii S, <u>Yotsuyanagi H</u> , Koike K, Itoh F.	DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences.	Genome Res (in press)		Epub ahead of print	2015
Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, <u>Yotsuyanagi H</u> , Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T.	Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection.	World J Gastroenterol.	20	3044-9	2014
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, <u>Yotsuyanagi H</u> , Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H.	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepatol Res.	44	1047-55	2014
Ito K, <u>Yotsuyanagi H</u> , Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Ma	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults.	Hepatology	59	89-97	2014

eshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group.					
Itakura J, <u>Kurosaki M</u> , Takada H, Nakakuki N, Matsuda S, Gondou K, Asano Y, Hattori N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N & Izumi N.	Naturally occurring, resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants are linked to IL28B genotype and are sensitive to interferon-based therapy.	Hepatol Res		Epub ahead of print	2015
Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, <u>Kurosaki M</u> , Izumi N, Kokudo N;	Use of simeprevir following pre-emptive pegylated interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in living donor liver transplant recipients: a 12-week pilot study.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	22	144-150.	2015
Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, <u>Matsumoto A</u> , Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E.	KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C.	Hum Immunol	75	822-826	2014
Kamijo N, <u>Matsumoto A</u> , Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E.	Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion.	World J Gastroenterol.	21	541-548	2015
<u>Matsumoto A</u> , Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E.	Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$ sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B	Hepatol Res		Epub ahead of print	2015
<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

<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- $\alpha$ 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 nucleoside 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 a multipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study.	Hepatol Res		Epub ahead of print	2014
Sezaki H, <u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi 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.	Hepatol Res	44	163-171	2014

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
Tatsumi A, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Enomoto N.	Liver Stiffness Measurement for Risk Assessment of Hepatocellular Carcinoma.	Hepatol Res	Article first published online : 20 OCT 2014, DOI: 10.1111/hepr.12377	Epub ahead of print.	2015
Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Enomoto N.	Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1n hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	Article first published online : 10 APR 2014, DOI: 10.1111/hepr.12316	Epub ahead of print.	2015
Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, <u>Sakamoto M</u> , Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, ¥ Araki T, Enomoto N.	Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging.	Hepatol Res	44	1339-1346	2014
Nagaoki Y, Imamura M, <u>Kawakami Y</u> , Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, Ono A, Nakahara T, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawakami T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	Interferon lambda 4 polymorphism effects on outcome of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C.	Hepatol Res.		Epub ahead of print.	2014
Fujino H, Imamura M, Nagaoki Y, <u>Kawakami Y</u> , Abe H, Hayes CN, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Honda Y, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyak	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.	49	1548-1556	2014

i D, Murakami E, Kawakami Y, Hiraga N, Tsuge M, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Ohishi W, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.					
<u>Kawakami Y</u> , 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.	19	277-285	2014
Nakaoka K, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Takagawa Y, Ohki M, Kurashita T, Takamura T, Nishikawa T, Ichino N, Osakabe K, <u>Yoshioka K</u> .	PNPLA3 I148M associations with liver carcinogenesis in Japanese chronic hepatitis C patients.	SpringerPlus	4(1)	83	2015
<u>Yoshioka K</u> , Hashimoto S, Kawabe N	Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease	Hepatology Res	45(2)	142-51	2015
Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H	Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C	J Gastroenterol Hepatol	30(2)	321-8	2015
Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, <u>Yoshioka K</u> , Toyoda H, Kumada T, Goto H	Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C	J Gastroenterol Hepatol	30(1)	178-83	2015
Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Suzuki K, Yamada H, Takai H, Sugiyama H, Yukitake J, Inoue T, Ohashi K, Hata H, Hamajima N, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, <u>Yoshioka K</u>	The NAFLD Index: A Simple and Accurate	Rinsho Byori	63	32-43	2014
Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano N, Mizuno Y, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Takagawa Y, Ohki M, Ichino N, Osakabe K, <u>Yoshioka K</u> .	Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C	World J Gastroenterol.	20(5)	1289-1297	2014

Shakado S, Sakisaka S, Okanou T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, <u>Yoshioka K</u> , Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatol Res	44(9)	983-992	2014
川部直人、橋本千樹、原田雅生、新田佳史、村尾道人、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、高川友花、福井愛子、吉岡健太郎	C型肝炎治療困難例に対する瀉血療法、IFN-療法、脾摘/PSE後のPeg-IFN療法の検討	消化器内科	58(3)	405-412	2014
高川友花、川部直人、橋本千樹、原田雅生、村尾道人、新田佳史、中野卓二、嶋崎宏明、水野裕子、菅敏樹、中岡和徳、大城昌史、 <u>吉岡健太郎</u>	C型肝炎硬変に合併した多発肝MA LTリンパ腫の1例	肝臓	55(5)	274-283	2014
Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, Imazeki F, Honda K, Yamasaki K, Miyanishi K, Taniguchi E, Kakuma T, Kato J, <u>Seike M</u> , Yokosuka O, Ohira H, Sata M.	Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrients on prognosticators in HCV-infected patients: a multicenter randomized controlled trial.	Mol Med Rep.	11(3)	2159-66.	2015
Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, <u>Seike M</u> , Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamuta M, Sata M.	The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey.	J Gastroenterol.			2014
Shakado S, Sakisaka S, Okanou T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, <u>Seike M</u> , Ueno Y, Kumada H.	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan.	Hepatol Res.	44	983-992	2014
Shakado S., Sakisaka S., Okanou T., Chayama K., Izumi N., Toyoda J., Tanaka E., Ido A., Takehara T., Yoshioka K.,	Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter	Hepatology Research	44(9)	983-92.	2014



Hiasa Y., Nomura H., Seike M., <u>Ueno Y.</u> , Kumada H.	retrospective study in Japan.				
Ninomiya M., <u>Ueno Y.</u> , Shimosegawa T.	Application of deep sequence technology in hepatology.	Hepatology Research	44(2):	141-8	2014
Omata M., Nishiguchi S., <u>Ueno Y.</u> , Mochizuki H., Izumi N., Ikeda F., Toyoda H., Yokosuka O., Nirei K., Genda T., Umemura T., Takehara T., Sakamoto N., Nishigaki Y., Nakane K., Toda N., Ide T., Yanase M., Hino K., Gao B., Garrison K. L., Dvory-Sobol H., Ishizaki A., Omote M., Brainard D., Knox S., Symonds W. T., McHutchison J. G., Yatsuhashi H., Mizokami M.	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	Journal of Viral Hepatitis	21(11)	762-8.	2014