

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 氏名 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院 院長 熊田 博光
3. 研究開発の成果

(1)市販後 Daclatasvir + Asunaprevir 併用療法で SVR24 を達成した 584 例の HCV RNA 陰性化率(ITT 解析)は、Y93H の耐性がない症例は、92%、ありの症例は 54%であった。最も多かった副作用は、ALT 値上限 1.25 倍以上に上昇が慢性肝炎では 27%、肝硬変では 36%でついで発熱で慢性肝炎・肝硬変ともに 13%であった。肝硬変は ALT 値が上昇する症例が多く認められた。

(2) Simeprevir+PEG-IFN+RBV 3 剤併用療法無効 9 例の Ultra-deep sequence 法で耐性株が 0.2%以上増加した Q80, D168 耐性出現率の推移：投与開始前から耐性あり症例は Q80 耐性は既存の耐性の増加は、56% (9/5) が 6 週以降に出現していた。新規に出現した耐性株は、D168 であり 88%(7/8)が 5 週以内に増加していた。

(3)核酸アナログ製剤別にみた長期的な HBsAg 量の推移について検討すると。初回 TDF 13 例：LAM+TDF 172 例：ETV+TDF 30 例の開始時中央値 (Log IU/ml) 3.6: 2.9: 3.4, 6 ヶ月後 3.7:3.0:3.3, 1 年後 3.7:3.0:3.4, 1.5 年後 3.6: 3.6: 3.4, 2 年後 3.6: 3.4: 3.3, 2.5 年後 3.6: 3.5: 3.6 3 年後 3.5: 3.5:3.5, 3.5 年後 3.4:3.5:3.0 であり ETV+TDF 投与・初回 TDF 群において HBsAg 量の低下が認められていた。

(4)平成 25～27 年度の 3 年間 毎年班員・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科学的根拠に基づくウイルス肝炎診療ガイドラインを構築した。

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平成 25 年度は IFN+ERBV+プロテアーゼ阻害剤 (SMV/TVR)、平成 26 年度は日本で最初に実用化された IFN フリー経口剤 DCV + ASV 併用療法、平成 27 年は経口剤である LDV/SOF(ハーボニー)の C 型慢性肝炎の治療のガイドラインを作成した。今後も新たな IFN フリー経口剤の薬事承認されることからこのような薬剤についても検証し適切なガイドラインを構築しなくてはならない。B 型肝炎では、核酸アナログ製剤の ADV は長期投与により腎障害・骨密度の低下をきたすことを報告しさらに TDF 製剤は、平成 27 年に長期処方が可能となったが多くは前治療からの変更した症例で初回・変更ともに良好な抗ウイルス抑制作用であったが、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 1 年目では腎機能の改善は認められていなかった。TDF も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行い注意喚起を促した。今後核酸アナログ製剤は長期投与になることから TDF においても少なくとも 3 年以上経過例の腎機能障害・低リン血症の実態を詳細に観察する必要があると思われた。

C 型慢性肝炎は、Daclatasvir + Asunaprevir 投与例の 90%以上の症例に SVR が認められておりまた 80 歳以上の高齢者へも安全に投与できている状況から今後我が国の発癌抑制の確認が必要とされると思われる。C 型肝炎治療薬は、毎年新規薬剤が申請され審議される状況が来年も予想されることから最新の治療効果などの情報をいち早く解析し有用な治療法をあらゆる角度から解析できる状況であることは、目に見える行政効果として成果を挙げることができた。現在、東京都ウイルス肝炎対策協議会及び厚生労働省肝炎治療戦略会議の委員として肝炎対策に対して幅広くこの厚生労働省研究班でのガイドラインを活用できることとなり行政効果をより速く円滑に広めることができる。

#### 4. その他

特になし