

総括研究報告書

1. 研究開発課題名 : C 型肝炎の抗ウイルス治療法選択を目的とした新規検査系に関する研究
2. 研究開発代表者氏名 : 家公務員共済組合連合会 虎の門病院 部長 鈴木 文孝
3. 研究開発の成果

C型肝炎ウイルス(HCV)感染例を対象とした新規薬剤である直接作用型抗ウイルス剤 Direct acting antivirals (DAAs)等の治療を行う際の治療効果に関係する HCV 遺伝子変異の新規測定系の確立と臨床応用を目的とした。新規測定系では、HCV NS5A-Y93H の定量系も作成し、治療効果との関係をより詳細に検討した。日本で開発され最初に使用されたインターフェロンフリー経口剤であるダクラタスビル(DCV) + アスナプレビル(ASV)治療における耐性ウイルスの存在と治療効果について明らかにするとともに、DCV+ASV 治療不成功例(non SVR)での耐性ウイルスの推移を検討した。さらに、基礎的検討として新規測定系の耐性ウイルス検出の感度について次世代シーケンサーなどの高感度測定系との比較から、臨床応用に適した測定系の確立を行った。

① DCV+ASV 治療を行った症例で SVR12 の解析が可能な 1275 例について検討した。全体での SVR12 は 89%(1137/1275)、SVR24 は 87%(722/827)であった。Invader assay 法での開始前 NS5A-Y93H 耐性変異量別の SVR12 率は、1%未満で 93%、1-20%で 63%、21%以上 52%であった。一方 Cycling probe 法での耐性変異量測定での SVR12 率は、0%で 97%、1-20%で 75%、21%以上で 55%であり、いずれの測定系においても耐性ウイルス量の増加とともに SVR12 率の低下を認めた。製造販売後 DCV+ASV 治療例で治療開始時の耐性変異を NS3 領域 D168、NS5A 領域 L31 および Y93H を含めて測定し、変異の有無と治療効果 (SVR12)の関係を解析した。すべての領域に耐性変異が認められなかった症例の SVR12 率は、95%(260/274)と高率であった。一方いずれかの領域に耐性ウイルスを認めた症例の SVR12 率は 77%(72/93)であった。またすべての耐性ウイルスを認めず非著効例になった 10 例の検討では、前治療インターフェロン無効例、高齢者が多かった。

② 次世代シーケンサーを用いた DAA 耐性変異検出の検討を行った。次世代シーケンサー法による NS5A-Y93H 混在頻度は、DAA 未治療 110 例中 0.1%以上の Y93H が混在する症例は、33% と高率に認められた。次世代シーケンサー法による NS5A-Y93H を 1%以上の変異混在を真とした場合の診断精度は、Direct Sequencing 法での変異型の中率は 93%であり特異度 98%、感度 72%であった。一方 Invader assay 法では変異型の中率は 100%であり特異度 100%、感度 85%と良好であった。

③実臨床におけるソホスブビル(SOF)/レジパスビル(LDV)併用療法施行 134 例の投与中の早期治療効果では、NS5A Y93 変異の有無や NS5A 阻害剤既往の有無において HCV RNA 陰性化率は同等であった。

インターフェロンフリー内服治療で非常に重要な耐性ウイルス測定のための新規測定系の確立と臨床応用が達成された。これらの検出系を外注検査で構築したことから全国のどの施設でも治療開始前に簡便に測定可能となっている。このことは一般の病院においても治療適応症例を選択して治療が行われることを可能とし、効果的な治療が選択され医療費の削減に寄与する。さらに全国的な医療の均てん化に貢献している。

次年度は、次世代インターフェロンフリーDAAs 治療の効果について耐性ウイルスを含めた研究を行い、治療成績と効果に関係する因子を明らかにする予定である。

4. その他
特になし