

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。