

# 厚生科学研究委託費（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

研究分担者 小松 通治 信州大学医学部内科学第二教室 助教  
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  
松本晶博 信州大学医学部附属病院肝疾患相談センター 特任准教授  
梅村武司 信州大学医学部内科学第二教室 准教授

分担研究課題：DCV/ASV 経口2剤治療における耐性変異測定法とその臨床的意義

## 研究要旨：

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、薬剤の組み合わせにより著効率が異なるため、治療前に奏効率を予測することは、治療選択の際に非常に有用な情報を与える。また新規薬剤として、Direct Acting Antivirals(DAAs)が保険適応となり、ウイルスの薬剤耐性変異を治療前に評価することにより、著効率を予測することが可能となってきている。しかし、薬剤耐性変異の測定はPCR法等のコストと時間がかかる検査法が必要であり、Invader assay法の開発により比較的簡便に薬剤耐性変異の測定が可能となっている。

本研究では、Invader assay法でDAAsに対する薬剤耐性を測定し、治療効果と薬剤耐性変異との関連を評価する。将来的には、次世代シーケンスを用いてInvader assay法との関連を評価することによりInvader assay法の有用性も検討する。本年度は、Daclatasvir(DCV)とAsnprevir(ASV)の経口2剤治療を予定している患者395例を対象に、これら薬物に対する耐性変異の頻度を検討した。

耐性変異は、NS3領域ではD168、NS5A領域ではL31とY93を測定した。ASV耐性となるD168変異は陽性0.8%(3/395)、弱陽性17.7%(70/395)であった。DCV耐性となるL31変異は陽性4.3%(17/395)、弱陽性2.5%(10/395)であり、同じくY93変異は陽性15.7%(62/395)、弱陽性28.1%(111/395)であった。L31とY93の変異を共に変異を有する症例は認めなかった。

DCV耐性となるY93変異の頻度が高いことは既報と同じであった。D168とY93については弱陽性の頻度が高く、これと治療効果との関連が今後の検討課題の一つである。

## A. 研究目的

C型肝炎の治療としてインターフェロン療法がこれまでの治療の主体であったが、プロテアーゼ阻害薬が保険承認となり、従来の治療に追加することにより、ウイルス排除率が向上した。2014年9月にDAAsが保険承認され、薬剤の開発経緯からC型肝炎ウイルスに直接作用し、の作用部位が薬剤耐性変異を有することがウイルス排除率に影響することが報告されている。

本研究では、薬剤耐性変異を測定することに薬剤耐性変異の頻度や治療効果に及ぼす影響を検討すること、また次世代シーケンスを用いて薬剤耐性変異を評価することを目的とする。

## B. 研究方法

肝臓専門医が勤務している長野県内の22施設受診し、Daclatasvir(DCV)とAsnprevir(ASV)の経口2剤治療を希望したC型肝炎患者を対象とした。耐性変異は、NS3領域ではD168、NS5A領域ではL31とY93をInvader assay法で測定した(ビーエムエル株式会社)。

## (倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を

受けた。研究参加者全員にインフォームドコンセントを行い、書面にて同意を取得した。

## C. 研究結果

長野県内医療機関において425例の症例登録があった。その中でInvader assay法により、薬剤耐性変異の測定が可能であった395例を対象とした。年齢の中央値は68歳(25歳-84歳)で男女比は184:211であった。

ASV耐性となるD168変異は陽性0.8%(3/395)、弱陽性17.7%(70/395)であった。DCV耐性となるL31変異は陽性4.3%(17/395)、弱陽性2.5%(10/395)であり、同じくY93変異は陽性15.7%(62/395)、弱陽性28.1%(111/395)であった(図)。L31とY93の変異を共に変異を有する症例は認めなかった。

次世代シーケンスを用いた耐性変異の測定については現在進行中である。

## D. 考察

長野県内における薬剤耐性変異の頻度については、陽性を耐性ありと判定するとY93変異が16%と最も高頻度であり、既報と同様であった。NS3領域の変異頻度は低率であるが、NS5A領域

の変異頻度は弱陽性も含め4割弱の症例で認めるため、弱陽性例におけるウイルス排除率を明らかにすることは抗ウイルス治療選択に有用な情報をもたらすと考えられた。

現在ほとんどの登録症例がDCV/ASV経口2剤の治療期間中であり、耐性変異と治療効果との関係については検討できていない。長野県では薬剤耐性変異が弱陽性症例においても経口2剤治療を行っており、今後これらの症例のウイルス排除率が注目される。さらに、次世代シーケンスによる解析も予定しており、弱陽性の臨床的意義がより鮮明になることが期待される。

#### E. 結論

長野県のDCV/ASV経口2剤治療対象症例の耐性変異をInvader assay法で測定した結果、ASV耐性となるD168変異は陽性0.8%、弱陽性17.7%、DCV耐性となるL31変異は陽性4.3%、弱陽性2.5%であり、同じくY93変異は陽性15.7%、弱陽性28.1%であった。L31とY93の変異を共に変異を有する症例は認めなかった。

#### 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

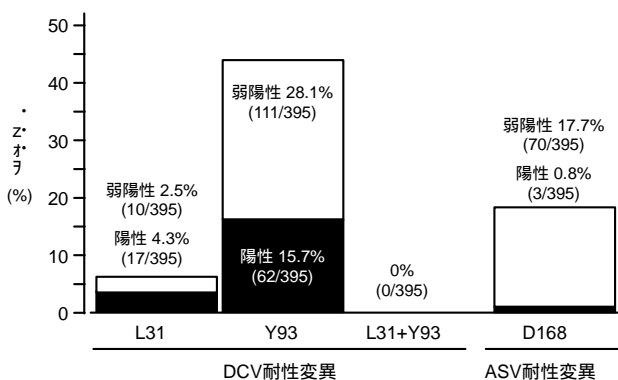


図 治療開始前にみられた経口DS2剤関連耐性変異



#### 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。