

平成 28 年 9 月 29 日

鹿児島大学病院 消化器内科 で

C 型肝炎ウイルス選択的抗ウイルス剤の薬剤耐性変異とその治療効果

の検証ー多施設共同研究ーにご協力いただいた患者さんへ

(臨床研究に関する情報)

鹿児島大学病院消化器内科では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は、通常の診療で得られた過去の診療記録等をまとめる研究です。このような研究は、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされております。この研究について詳しくお知りになりたい時や、研究への参加を希望されない場合は下記の「お問い合わせ先」へご連絡ください。

【研究課題名】

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 ～多施設共同研究～

【研究機関】

鹿児島大学病院
消化器センター
消化器内科

【研究責任者】

井戸 章雄（消化器内科・教授）

【研究の目的】

近年 C 型肝炎の治療としてウイルス蛋白を直接阻害する Direct acting antivirals (DAAs) による治療が開始され、平成 26 年 7 月

にプロテアーゼ阻害剤（アスナプレビル）と NS5A 阻害剤（ダクラタスビル）による治療が保険承認されました。さらに、今後違う種類のプロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤やポリメラーゼ阻害剤を組み合わせたインターフェロンフリーの治療（次世代のインターフェロンフリー治療）も開始される可能性もあります。一方、これらのインターフェロンを使用しない治療では、C 型肝炎ウイルスの NS3, NS5A, NS5B 領域の治療前における遺伝子変異の存在が DAAs の治療効果を予測する因子となることが報告されています。従って、これらの領域の遺伝子変異を治療前に把握することは、治療効果の予測を可能にするとともに、治療法の選択に重要な情報を提供します。しかし現在のこれらの遺伝子測定は、主として PCR-direct sequence 法という方法にて行われていますが、検査費用が高いことや測定に時間がかかること、少量の変異ウイルスを検出できないなどの問題点があります。従って、耐性ウイルスの測定系として、より簡便で定量も可能である新規測定系 (Invader assay 法やサイクリングプローブ法など) の確立と臨床応用が必要となっています。

そこで C 型慢性肝疾患症例に対する新規薬剤である Direct acting antivirals (DAAs) の治療を行う際の治療効果に関する C 型肝炎ウイルス (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て本研究を計画しました。

【研究の方法】

本研究は多施設共同の観察研究です。

- ① C 型慢性肝炎および代償性肝硬変症に対するダクラタスビル＋アスナプレビル併用療法を行われた方における耐性ウイルスの存在を、PCR-direct sequence 法と Invader assay 法、サイクリングプローブ法などの新規測定系さらに次世代シーケンサーを用いた方法で測定します。Invader assay 法の測定は、外部測定機関株式会社ビー・エム・エルで行います。サイクリングプローブ法の測定は株式会社 SRL で測定を行います。PCR-direct

sequence 法と次世代シーケンサーは鹿児島大学、各共同研究施設または外部測定機関株式会社ビー・エム・エルまたは株式会社 SRL で測定を行います。外部測定機関で測定する場合の検体は鹿児島大学および各共同研究施設内にて番号化し、被験者となった個人が特定できないように配慮します。これらの測定系での耐性ウイルスの検出と測定感度を比較検討します。C 型肝炎ウイルス選択的抗ウイルス剤の薬剤耐性変異とその治療効果の検証―多施設共同研究― に同意を得られた患者さんにつきましては、保存血清を用いて再検討します。

- ②すでに治療の結果が明らかになっている方では、保存血清を用いて、耐性ウイルスの存在と治療効果との関係についても検討します。また Invader assay 法やサイクリングプローブ法では定量的解析も可能であるため、耐性ウイルスの存在率（野生株との比率）と効果との関係を明らかにします。
- ③ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を施行予定の方や過去にインターフェロン療法（リバビリン併用、プロテアーゼ阻害剤併用を含む）を行われた方では、保存血清を用いて今後のインターフェロンフリー治療への効果を予測するための測定を Invader assay 法、サイクリングプローブ法などにて行います。
- ④次世代のインターフェロンフリー治療施行された方や施行予定の方では、保存血清を用いて、治療効果に関連する耐性ウイルスの新たな測定系の確立を Invader assay 法、サイクリングプローブ法などにて行います。

●対象となる患者さん

C 型肝炎ウイルス選択的抗ウイルス剤の薬剤耐性変異とその治療効果の検証―多施設共同研究―（承認番号 26-142）に同意された患者さん

●診療録（カルテ）から利用する情報

以下の情報を診療録から利用します。

調査項目	調査内容
同意取得	同意取得方法、同意取得者
背景調査	患者イニシャル（名・姓）、性別、生年月日、年齢、身長、体重
	肝炎感染のおそれのある既往歴（手術歴、鍼治療、麻薬、覚醒剤、刺青、医療事故、その他）、輸血歴、飲酒歴
	肝炎治療歴：過去のインターフェロン治療歴と効果、過去6ヶ月以内のその他の肝炎治療薬
	肝細胞癌治療歴：過去の肝細胞癌治療歴
	合併症、既往歴および過敏症の有無
臨床検査	血液学的検査：赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板、プロトロンビン時間（PT）
	血液生化学検査：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、LDH、総ビリルビン、ALP、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、蛋白分画
	糖代謝関連検査：空腹時血糖、IRI、HbA1c
	脂質代謝関連検査：総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪
	ウイルス関連マーカー：HCV-RNA 定量（TaqMan HCV）、HCV セログループ（genotype）、HCV アミノ酸変異（Core70, ISDR）、DCV+ASV 耐性株の解析
	遺伝子多型解析：IL28B
	線維化マーカー：ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、M2BPGi
	腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
画像検査	造影CT検査、造影MRI検査、超音波検査（shear wave elastography）
予後調査	肝細胞癌の有無や予後調査（経過観察終了後も含む）
その他	上記以外の項目に関しては、主治医の判断にて必要に応じて実施

【個人情報の取り扱いについて】

研究で使用する診療情報は、患者さんの氏名や住所など、患者さんを直接特定できる個人情報を削除します。また、研究成果は学会や学術雑誌などで発表することがありますが、その際も患者さんを特定できる情報は使用しません。

【研究の資金源等、関係機関との関係について】

本研究の耐性ウイルス測定に関する費用は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学分野の研究費および厚生

労働科学研究委託費で実施します。この研究に対する企業等からの資金および労務提供はありませんので、この研究において利害の衝突は発生しません。

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。この研究の研究責任者と研究分担者は、当院の利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

【参加を希望しない患者さんへ】

この研究に参加を希望されない場合は、下記問い合わせ先までご連絡ください。あなたに関するデータを削除します。ただし、学術発表などすでに公開された後のデータなど、患者さんまたはご家族からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があります。

【問い合わせ先】

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番地 1 号

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科

助教 馬渡 誠一

電話 099-275-5326 FAX 099-264-3504

研究責任者 消化器内科 教授 井戸 章雄

研究分担者 消化器内科 講師 森内 昭博

助教 馬渡 誠一

医員 梶 一晃

坂江 遥

伊集院 翔

谷山 央樹

肝疾患相談センター 特任講師 玉井 努
HGF 組織修復・再生医療学講座 特任助教 小田 耕平

【研究代表者について】

虎の門病院肝臓内科（部長）鈴木文孝

【共同研究機関について】

虎の門病院肝臓内科（医員）瀬崎ひとみ

北海道厚生連札幌厚生病院（副院長、臨床研究センター長）狩野吉康

山梨大学第一内科（講師）前川伸哉

広島大学大学院医歯薬保健学研究院消化器・代謝内科学（特任助教）

平賀伸彦

金沢大学附属病院消化器内科（助教）荒井邦明

信州大学医学部内科学第二教室（特任助教）小松通治

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学（教授）伊藤義人

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科（助教）内田義人

福岡大学消化器内科（講師）森原大輔