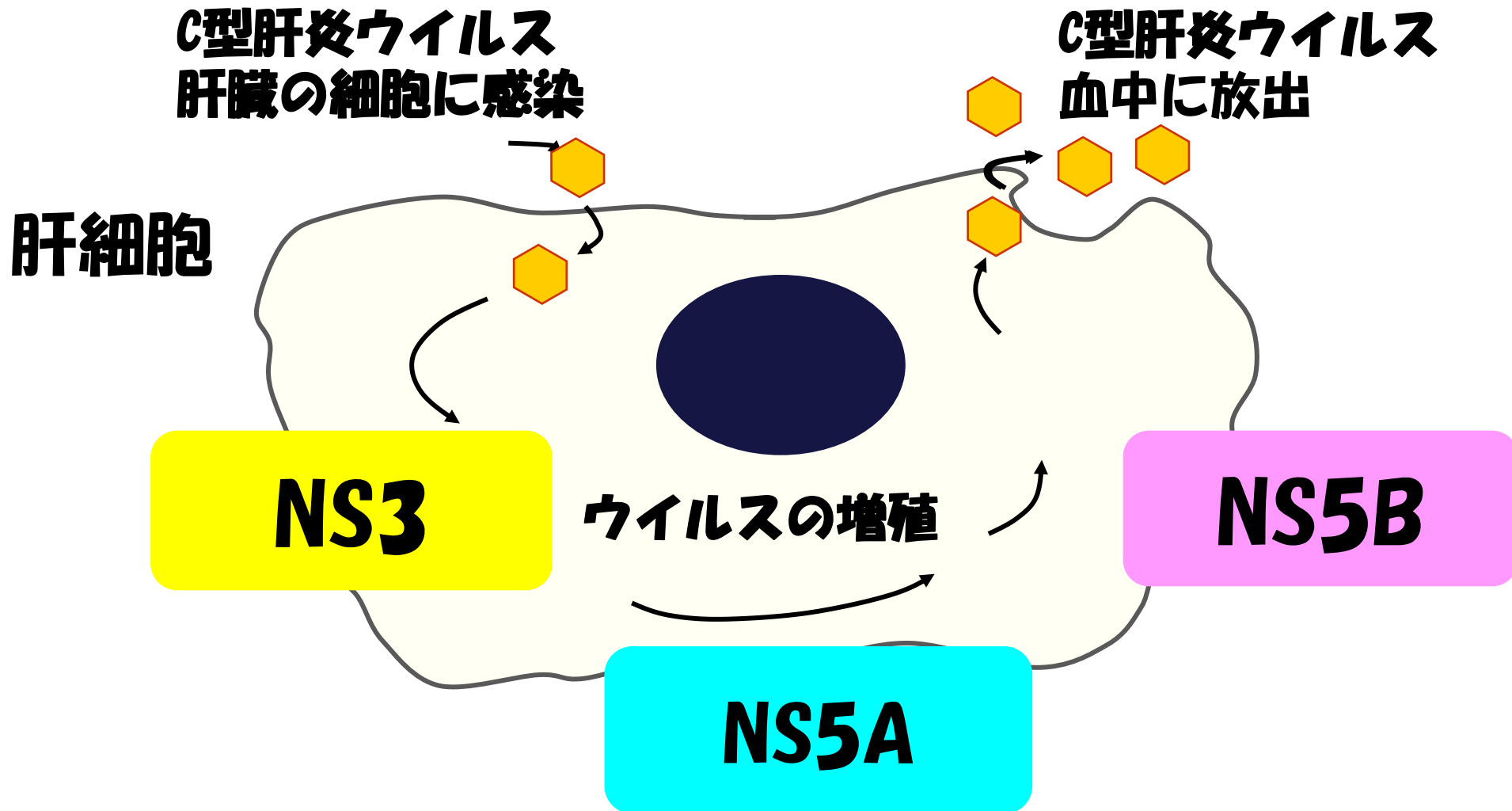


『C型肝炎に対するインターフェロン・フリー治療の 現状；不成功例の実態と今後の課題』

武蔵野赤十字病院 消化器科
泉 並木

C型肝炎ウイルスが増えるためには ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要

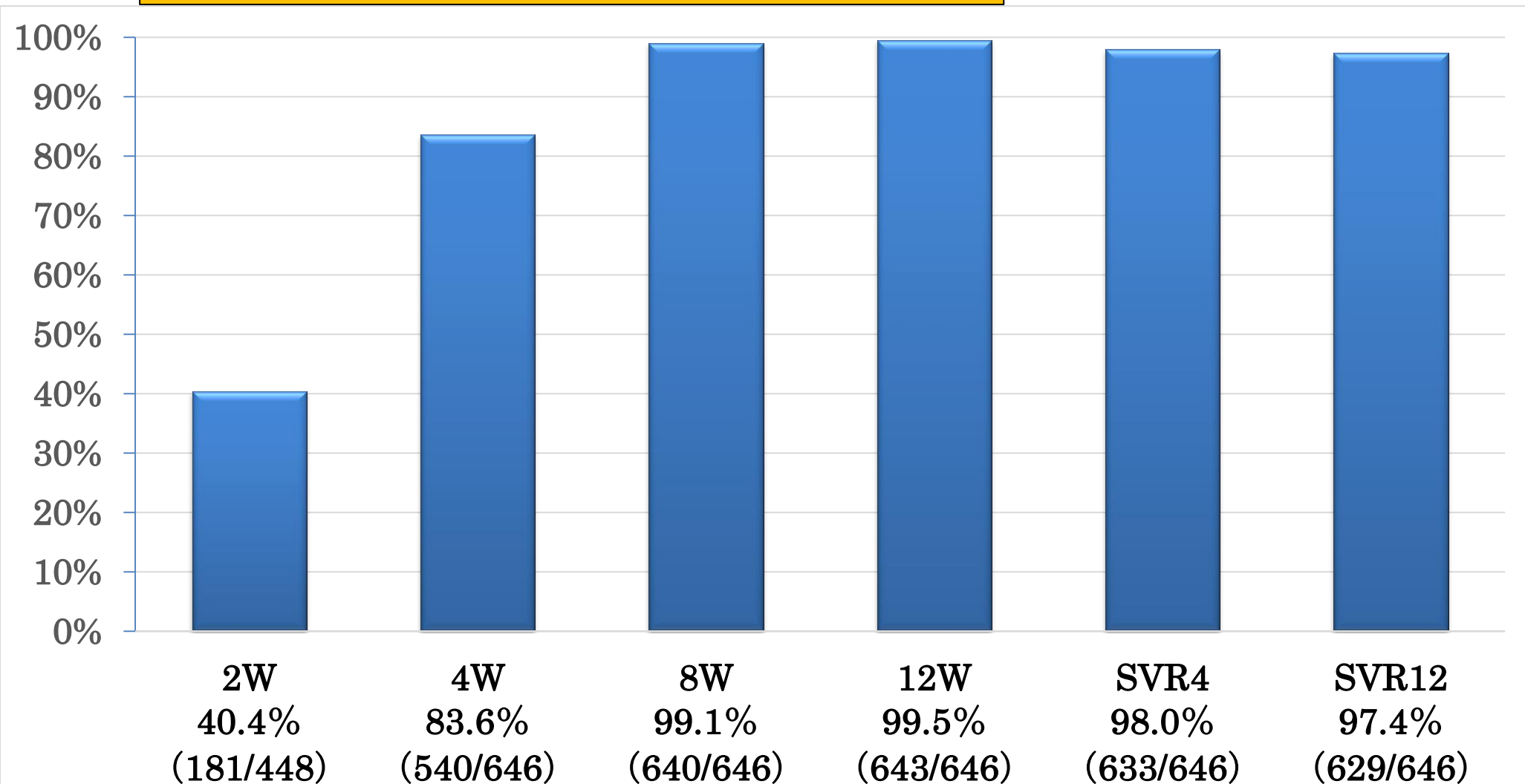


遺伝子型 2型C型肝炎

遺伝子型2型に対するソホスブビル+リバビリン12週治療

全国赤十字病院 646例 (2016年11月)

SOF+RBV

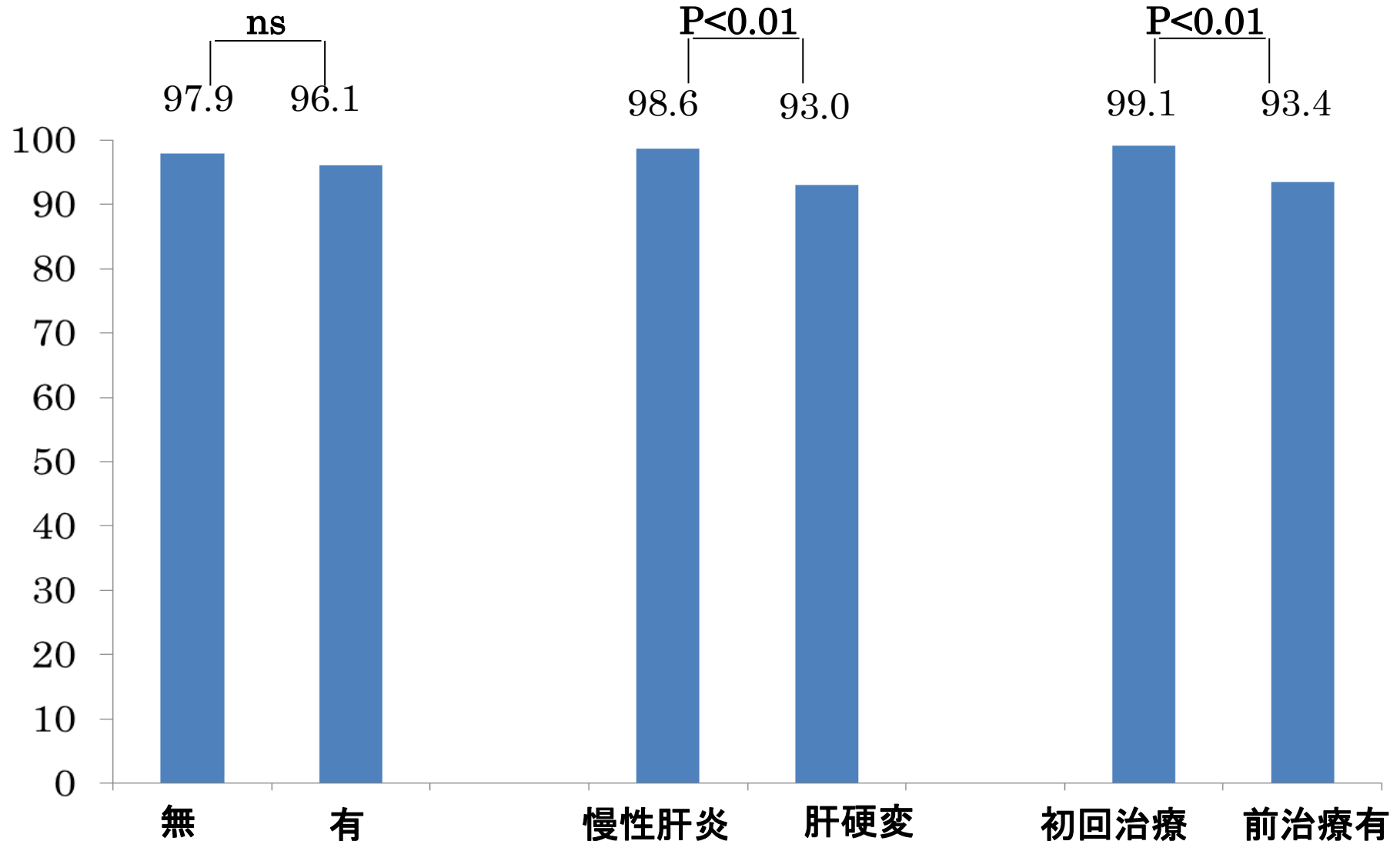


遺伝子型2型ソフォスブビル+リバビリン(全国赤十字病院)

リバビリン減量

慢性肝炎/肝硬変

前治療の有無



無

有

慢性肝炎

肝硬変

初回治療

前治療有

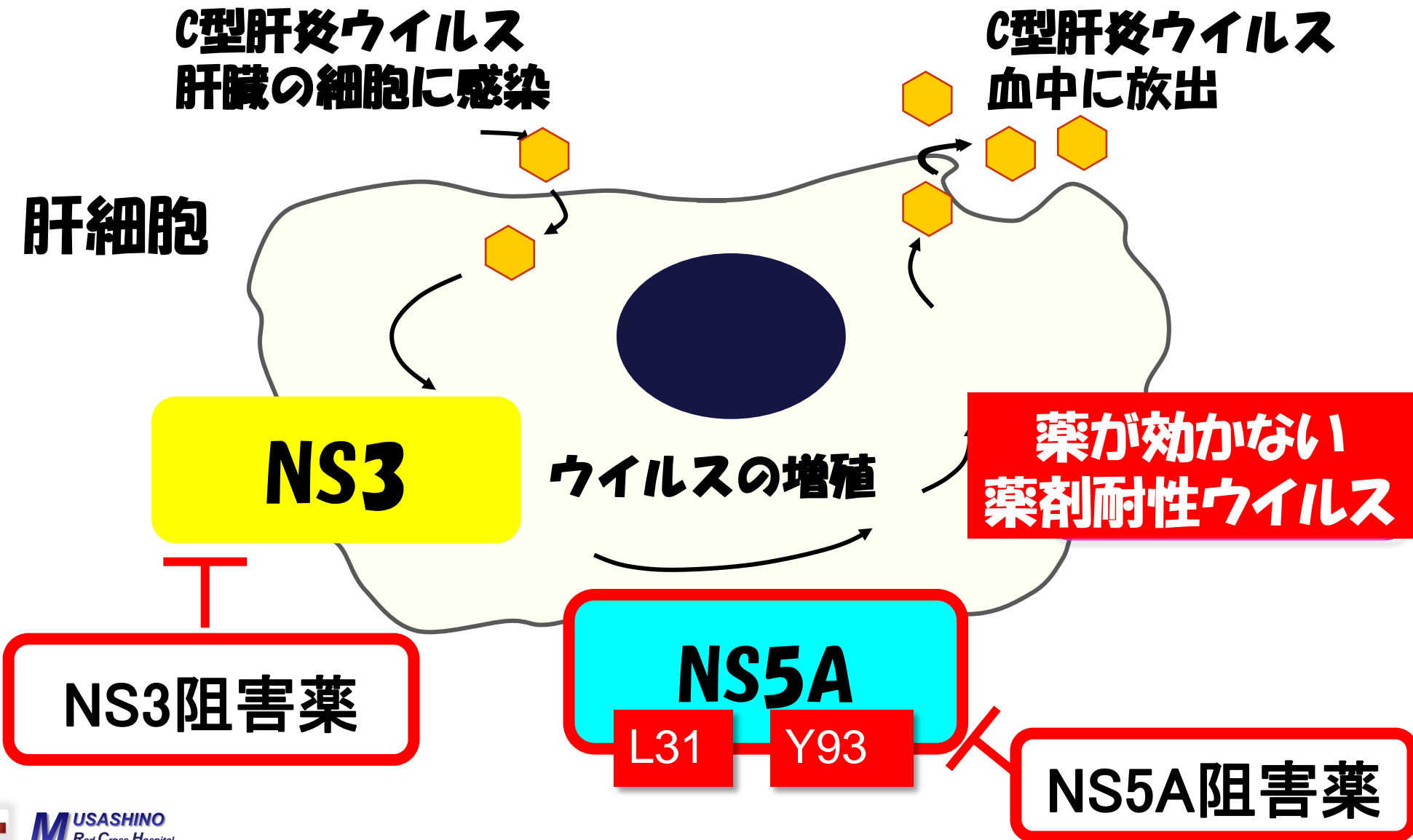
(469)

(177)

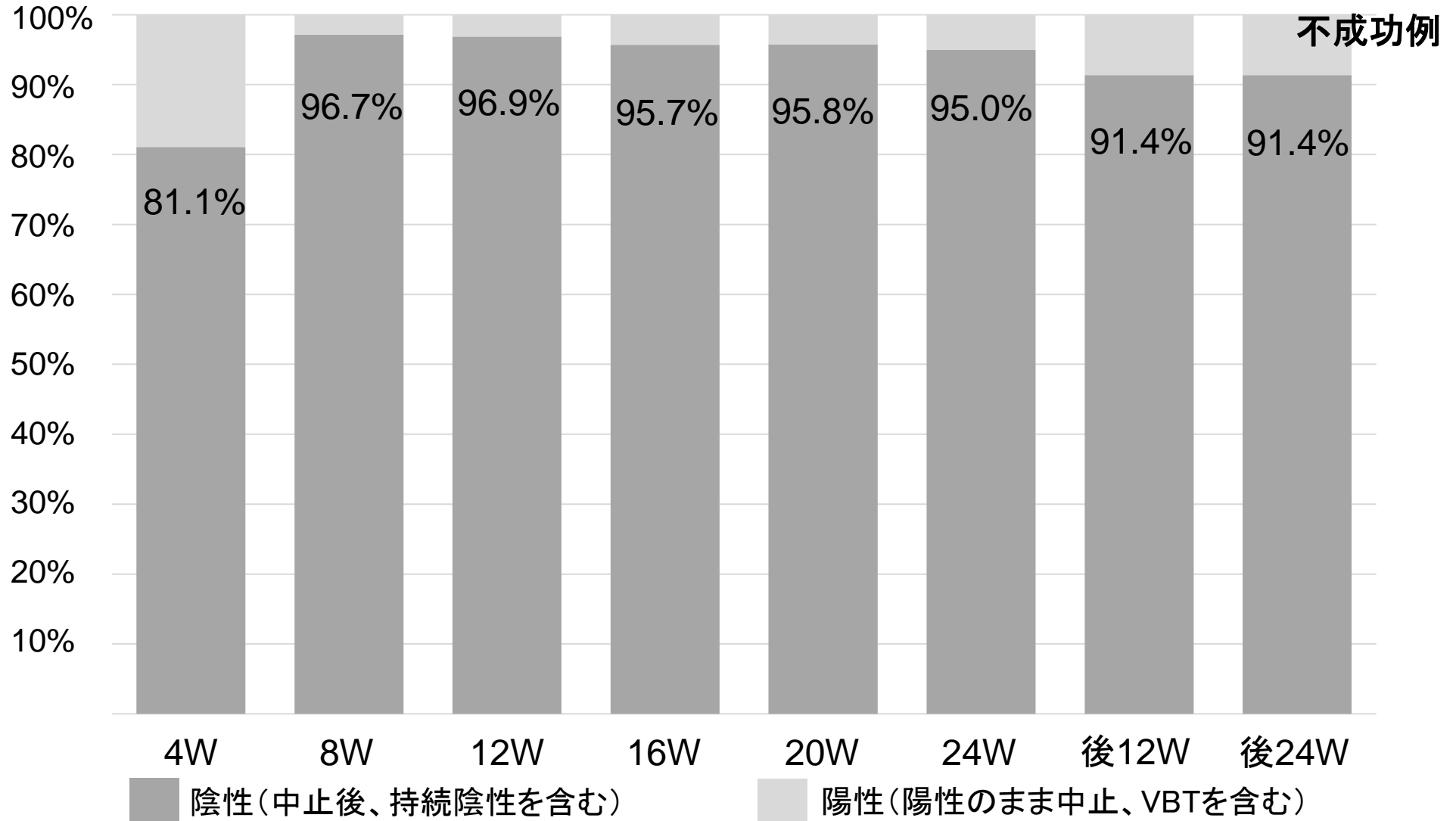


遺伝子型 1型C型肝炎

C型肝炎ウイルスの増殖には ウイルスがつくる3種類のたんぱく質が必要

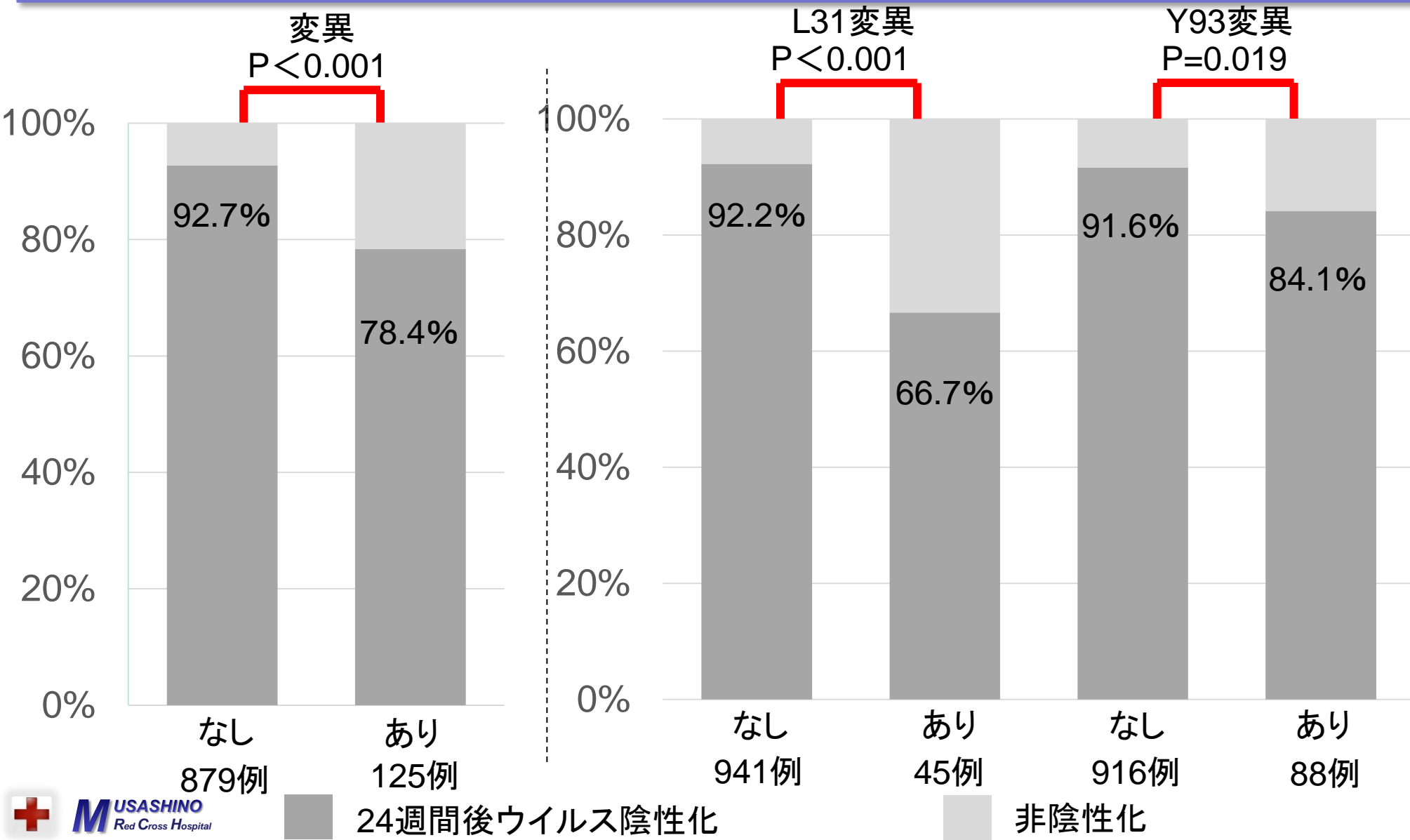


1型C型肝炎に対するダクラタスビル+アスナプレビル24週間治療 ウイルス陰性化率(全国赤十字病院 1,025例)



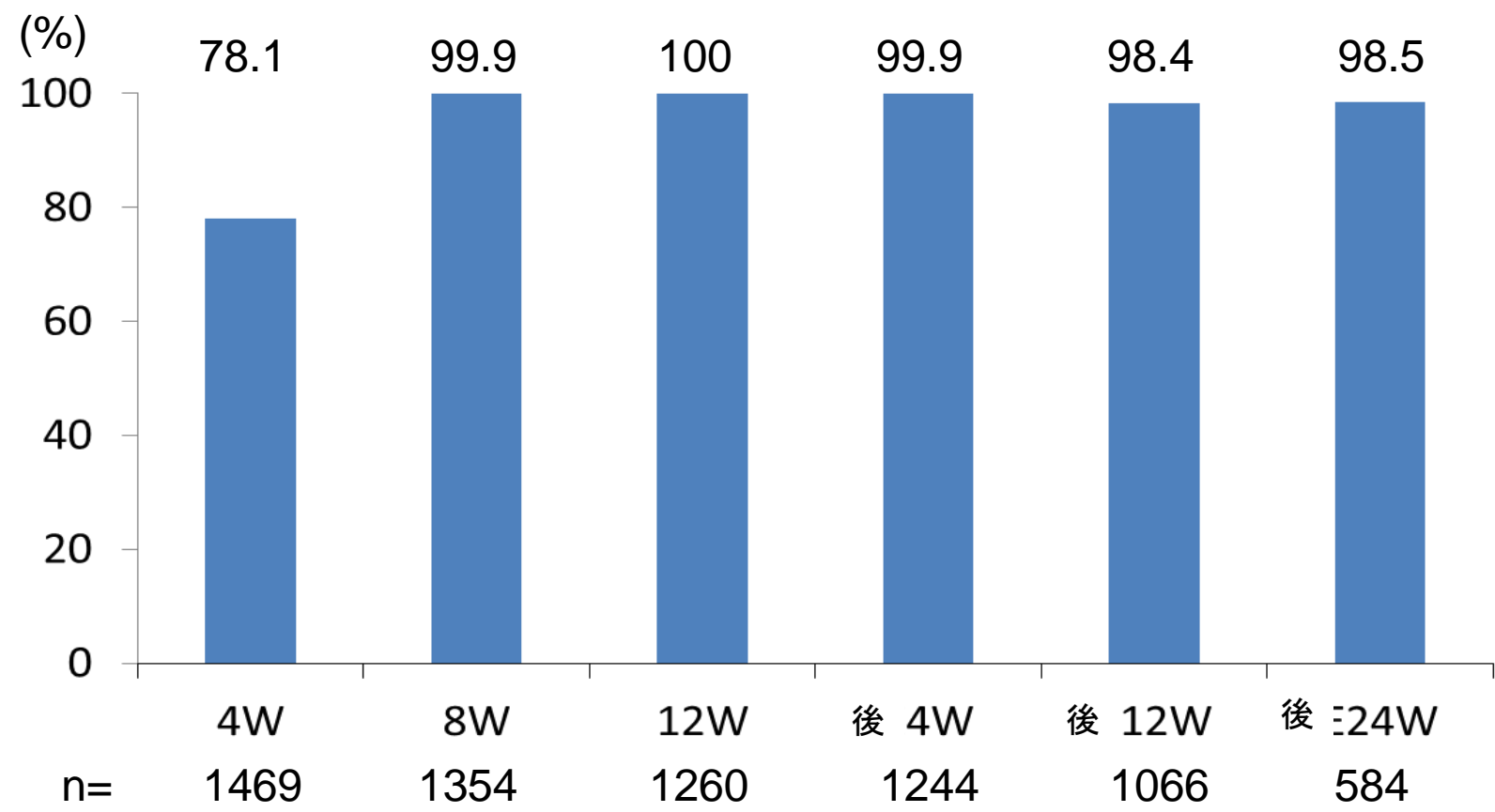
1型C型肝炎に対するダクラタスビル+アスナプレビル24週間治療

NS5A領域耐性変異の有無別ウイルス陰性化(全国赤十字病院 1,025例)



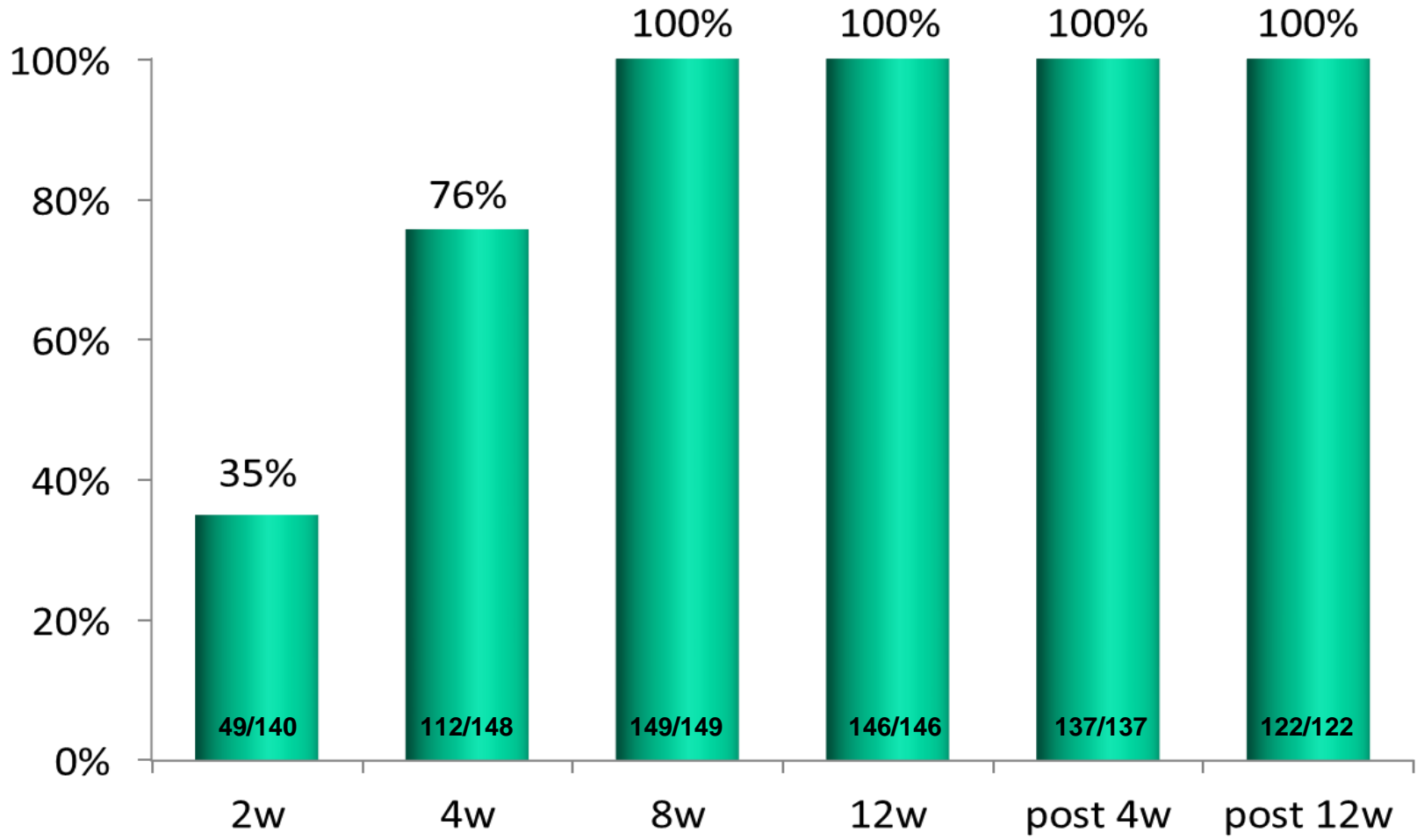
全国赤十字病院1型レジパスビル+ソホスブビル 12週間治療HCV-RNA陰性化率

(n=1,550)



オンビタスビル+パリタプレビル 12週間治療ウイルス陰性化率

武蔵野赤十字病院 Y93変異除外 140例(2017.1月)

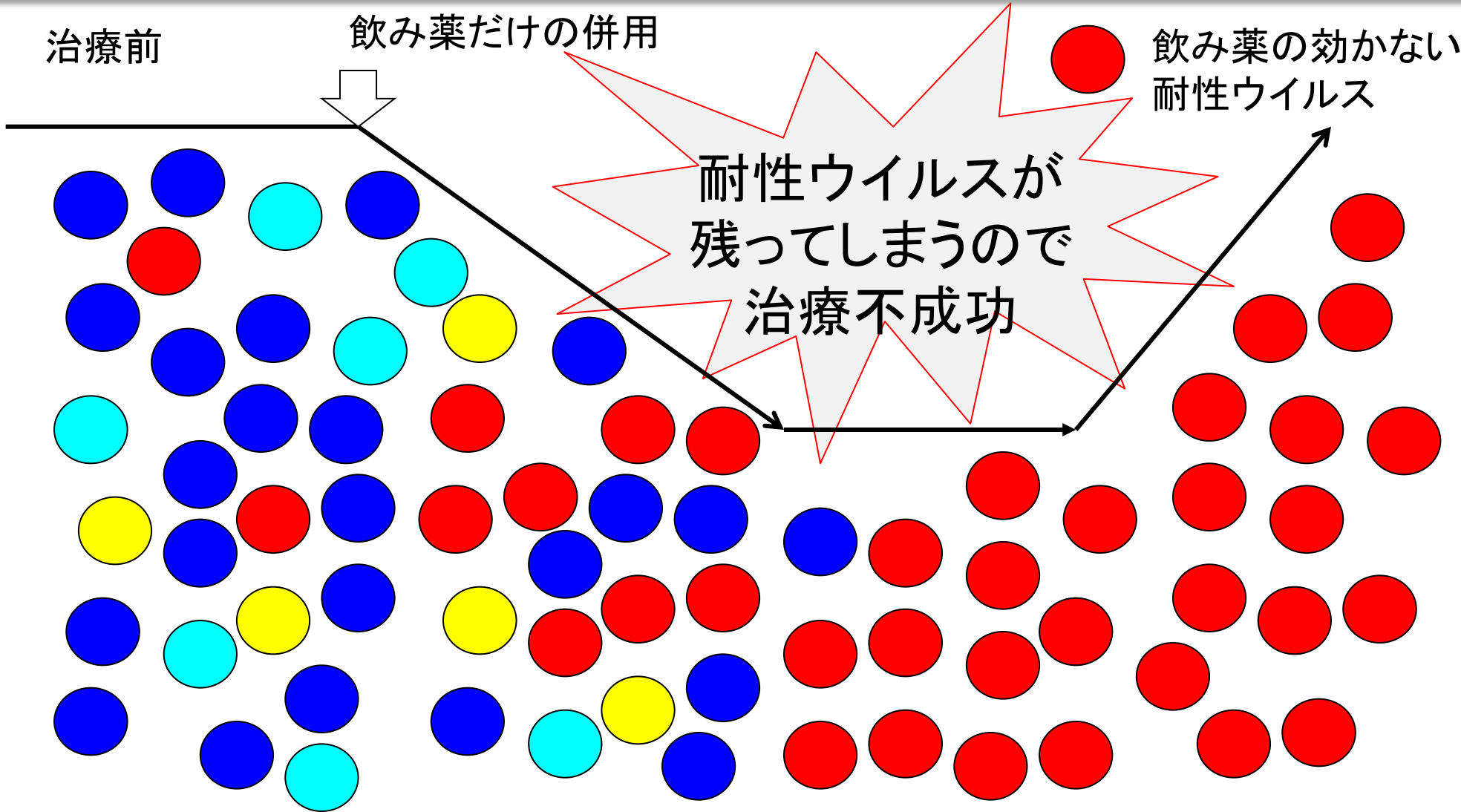


耐性ウイルスがいて インターフェロンなしの飲み薬で治療した場合

治療前

飲み薬だけの併用

● 飲み薬の効かない
耐性ウイルス



インターフェロンフリー治療再治療の実施体制

診断書を作成する医師

診断書を作成する医師が肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医である

Yes

診断書を作成する医師

No

診断書を作成する医師

必要な検査所見等を添えて、「別紙様式例2-9インターフェロンフリー治療(再治療)に対する意見書」を用いて、再治療の適正について照会

肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医

上記意見書の返信

診断書を作成する医師

(意見書の添付の有無を問わず、助成の申請は可能)

申請者

都道府県の認定協議会

2015年10月16日
全国70の拠点病院に周知



連携

連携

肝炎等克服実用化研究事業(泉班)

薬剤耐性変異の結果を報告

ダクラタスビル（DCV）/アスナプレビル（ASV） 治療不成功例におけるNS5A薬剤耐性変異（RAS）の実態

- 全国の肝疾患診療連携拠点病院

45施設

- ダクラタスビル・アスナプレビル不成功

682例

旭川医科大学

岡山大学

日立総合病院

京都大学

長崎医療センター

自治医科大学

聖マリアンナ医科大学

東京医科歯科大学

兵庫医科大学

藤田保健衛生大学

山形大学

岩手医科大学

福井県済生会病院

関西医科大学滝井病院

熊本大学

埼玉医科大学

島根大学

東海大学

東北大学

弘前大学

北海道大学

山口大学

愛媛大学

香川県立中央病院

北里大学

久留米大学

佐賀大学

市立砺波総合病院

東京医科大学

徳島大学鳥取大学

福島県立医科大学

宮崎大学

琉球大学

大分大学

鹿児島大学

岐阜大学

群馬大学

札幌医科大学

信州大学

東京医科大学茨城医療センター

新潟大学

福山市民病院

武蔵野赤十字病院

横浜市大附属市民総合医療センター

ダクラタスビル(DCV)/アスナプレビル(ASV) 治療不成功で頻度が増加する部位

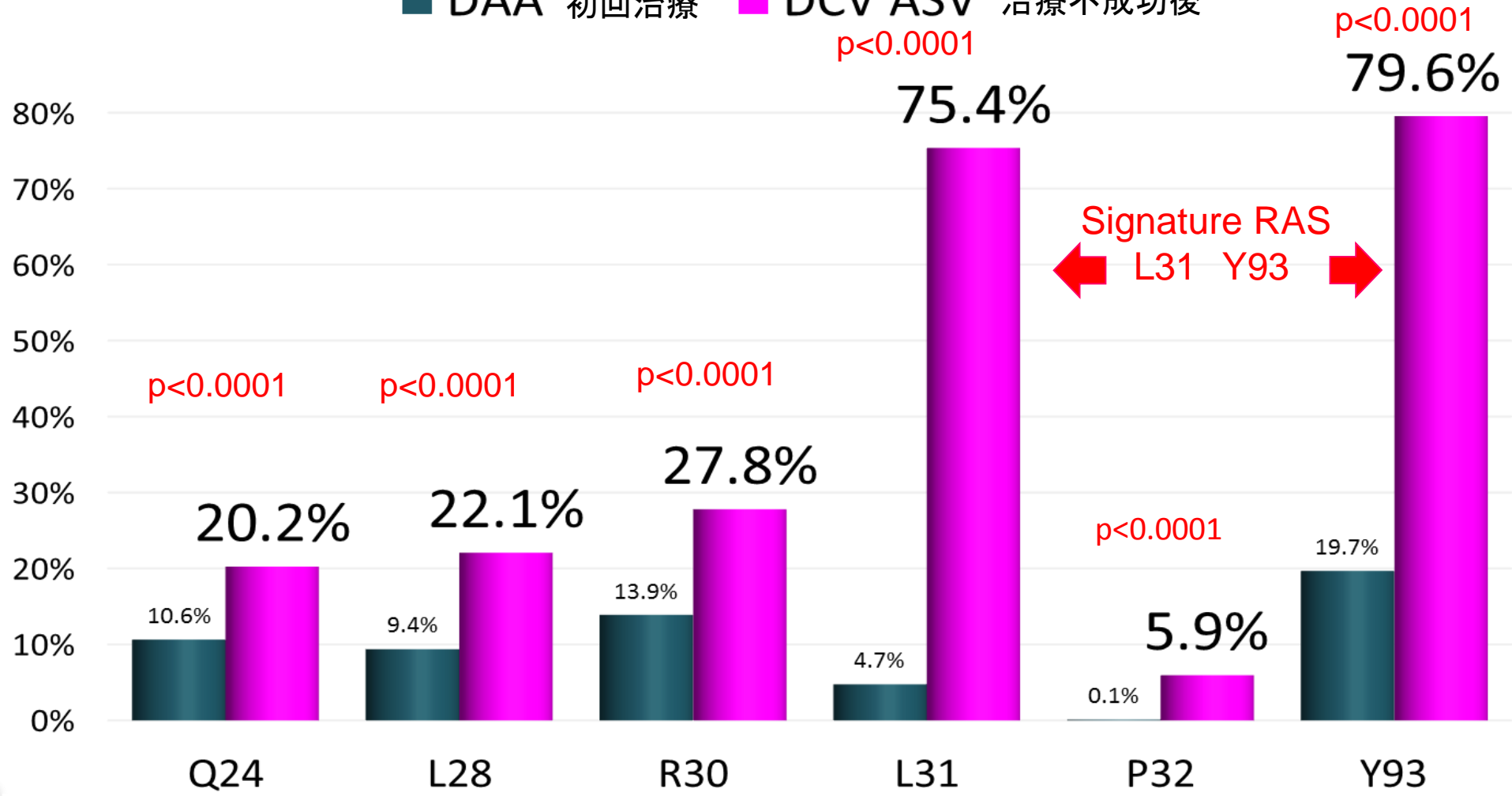
武蔵野赤十字病院 951例

全国肝疾患診療連携拠点病院 537例

NS5A領域耐性変異

■ DAA 初回治療

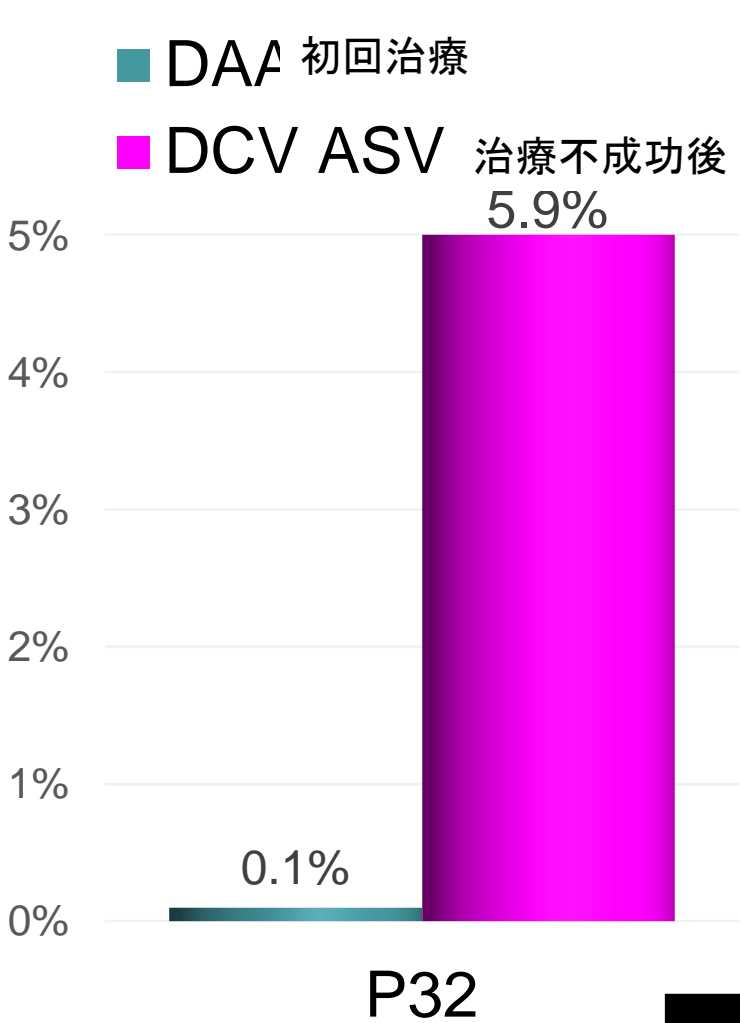
■ DCV ASV 治療不成功後



NS5A P32の耐性変異

DCV/ASV
治療不成功例

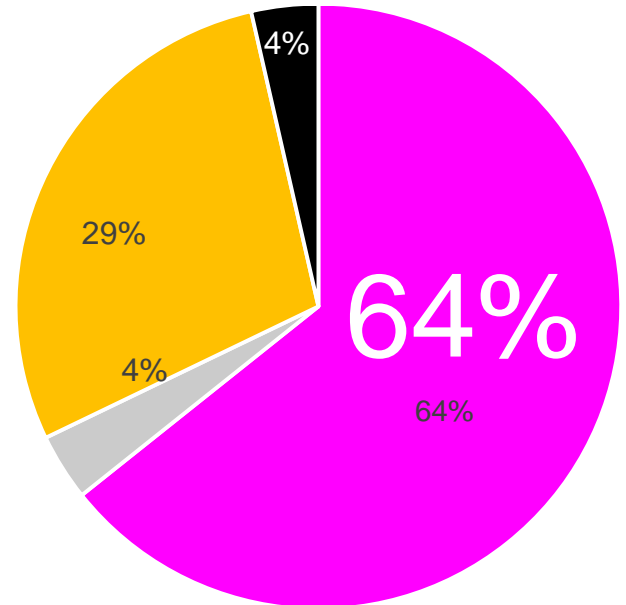
DAA未治療例 vs DCV ASV治療不成功例



DAA r 初回治療



DCV ASV f 治療不成功後



Fold resistance (G1b)	P32L	P32Del
Friedman et al.	x 17	no data

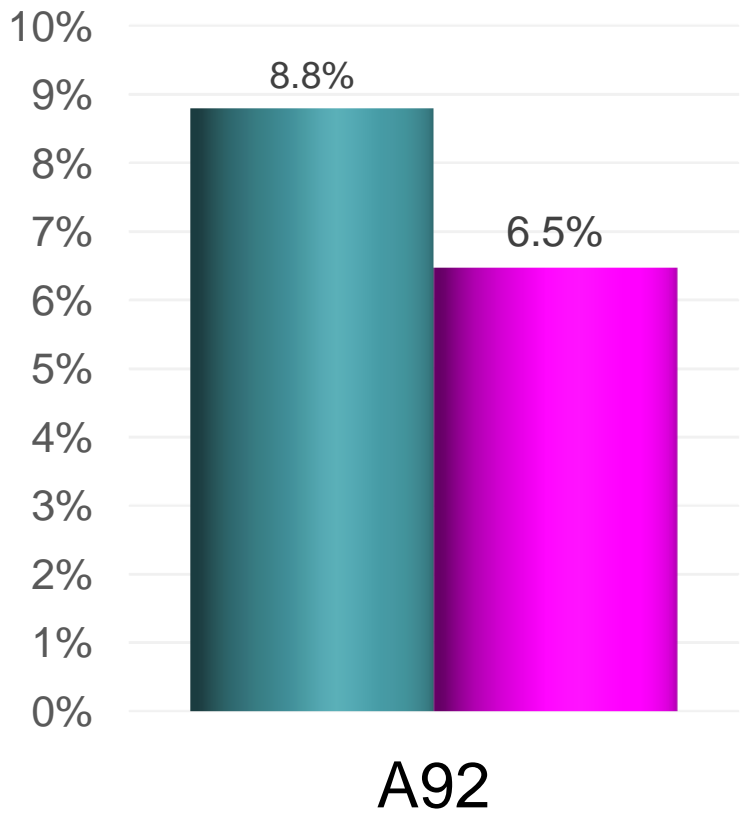
NS5A A92の耐性変異

DCV/ASV
治療不成功例

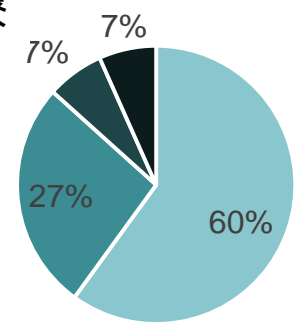
DAA未治療例 vs DCV ASV治療不成功例

■ DAA 初回治療

■ DCV ASV 治療不成功後



DAA 初回治療



■ A92T

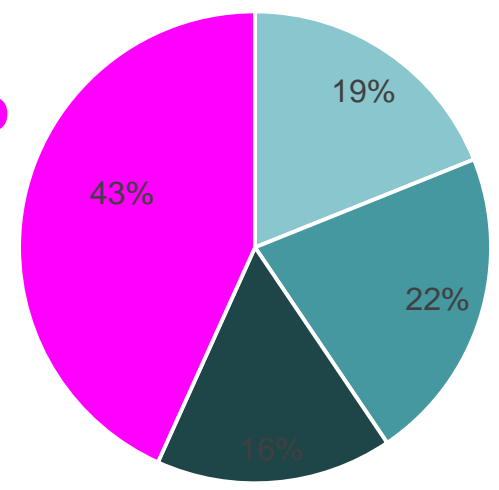
■ A92V

■ A92E

■ A92P

DCV ASV 治療不成功後

43%



■ A92T

■ A92V

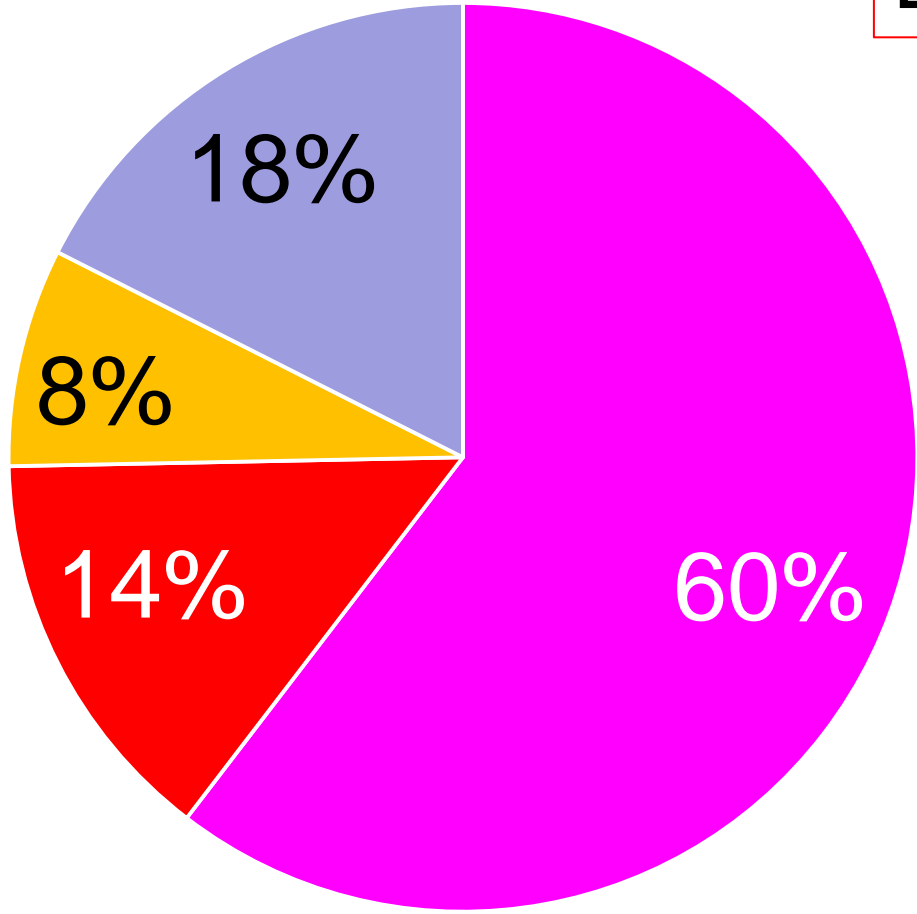
■ A92E

■ A92K

Fold resistance (G1b)	A92K
ハーボニー インタビューフォーム	> x 1,000

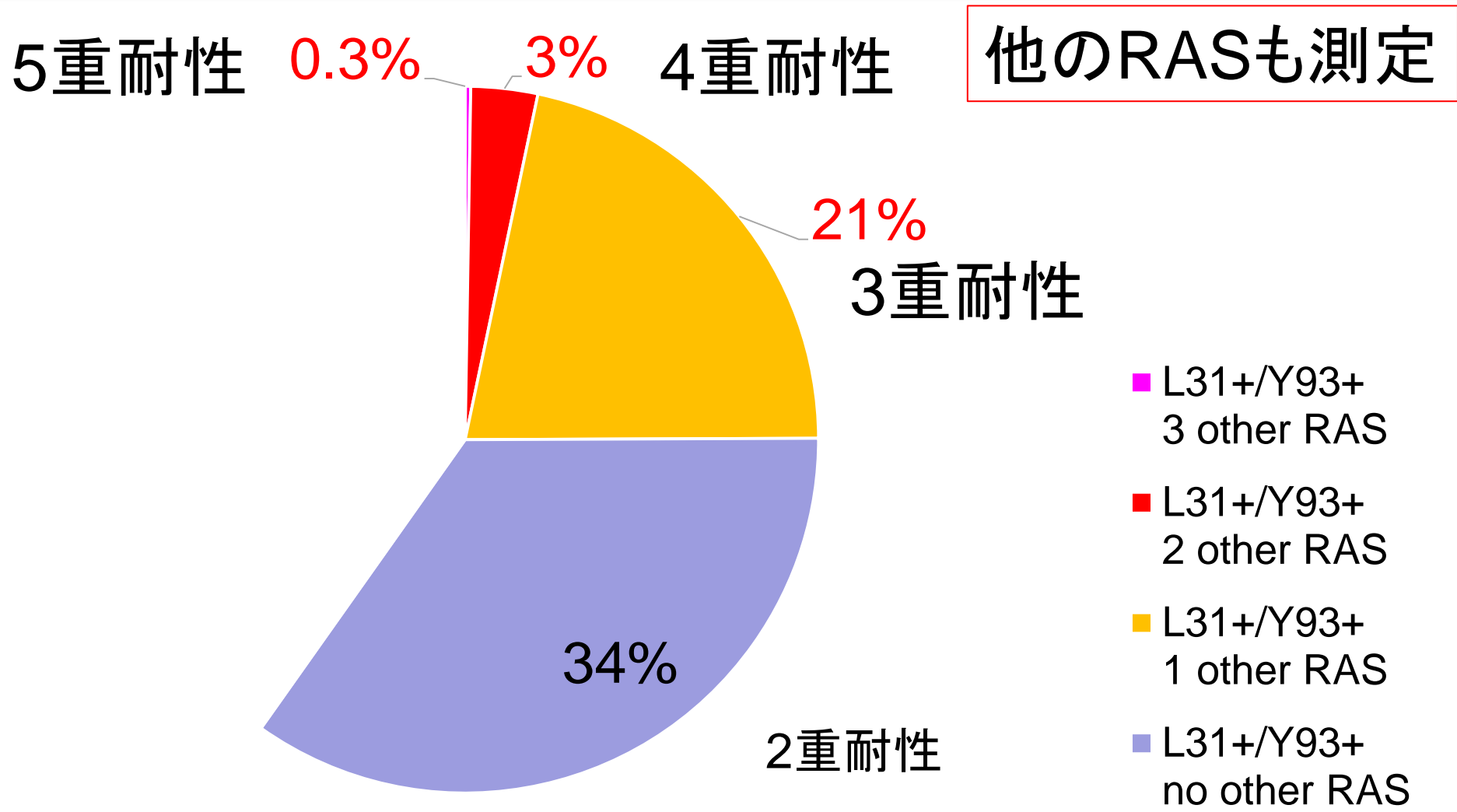
DCV ASV治療不成功例 複雑なNS5Aの薬剤耐性変異

L31・Y93の測定のみ



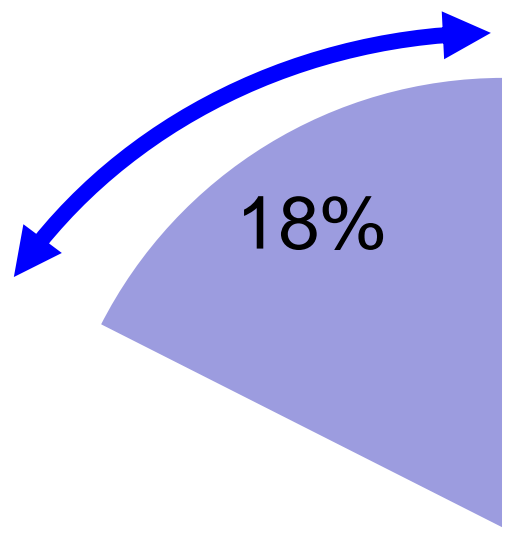
- L31+/Y93+
- L31-/Y93+
- L31+/Y93-
- L31-/Y93-

DCV ASV治療不成功例 L31・Y93と共存する複雑な耐性変異



Other RAS: L28(L28M除く)、R30(R30Q除く)、P32、Q54、A92

DCV ASV治療不成功例 複雑なNS5Aの耐性変異



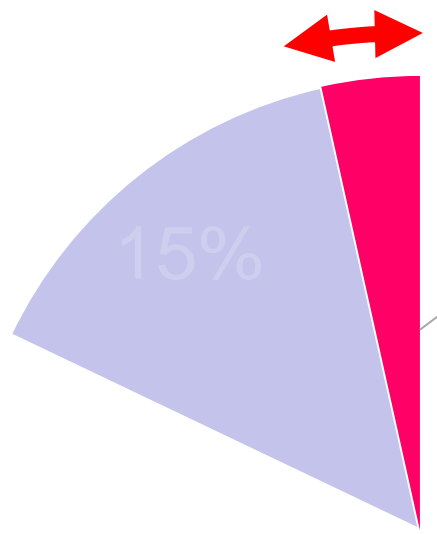
L31・Y93測定のみ

RASなし
18%

■ L31-/Y93-

DCV ASV治療不成功例 未治療例には存在しない耐性変異

他のRASも測定



3.5% P32 欠損 or A92K

実はRASなしではなく
未治療例には存在しない
不成功特有のRASが存在
P32 Del or A92K

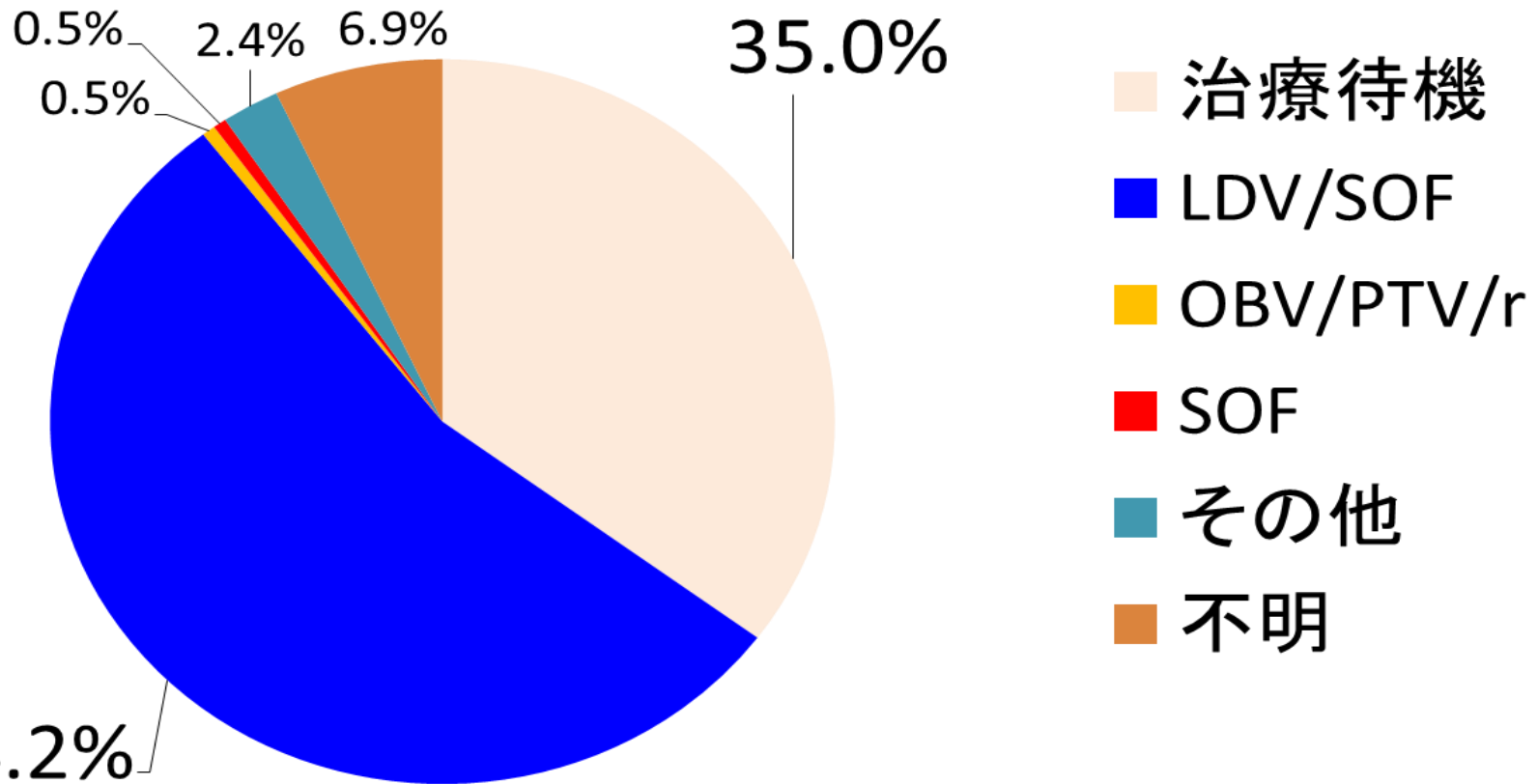
■ P32 del or
A92K

DCV ASV治療不成功例

再治療の状況 全国肝疾患診療連携拠点病院・協力施設

全国肝疾患診療連携拠点病院 537例

- 耐性変異解析 登録 682例
- 再治療状況調査 回収 533例

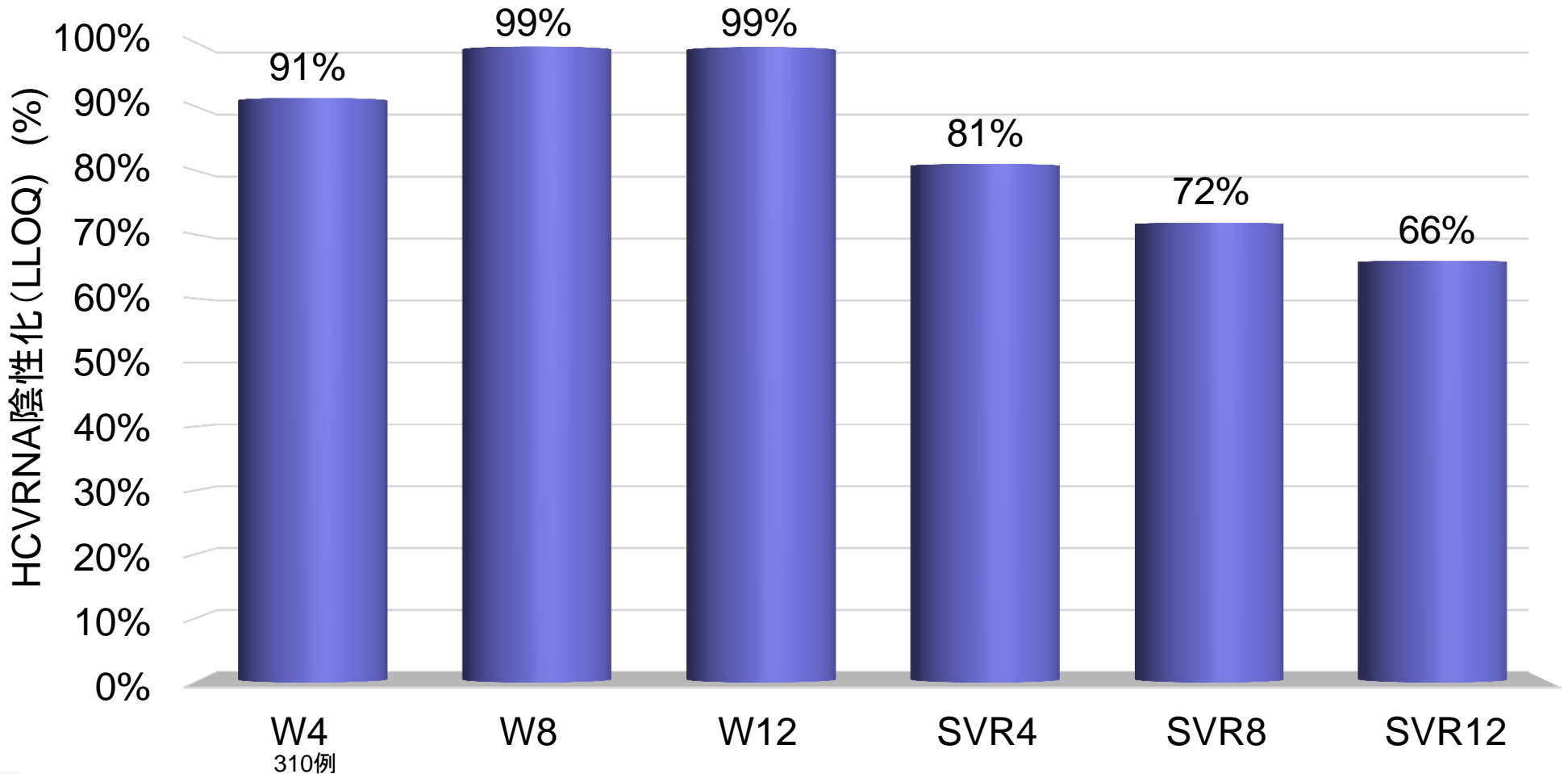


DCV+ASV治療不成功例に対する LDV/SOF再治療成績

(2017年1月末)

LDV/SOF 12W

全国肝疾患診療連携拠点病院・協力
施設LDV/SOF再治療 310例



W4
310例

W8

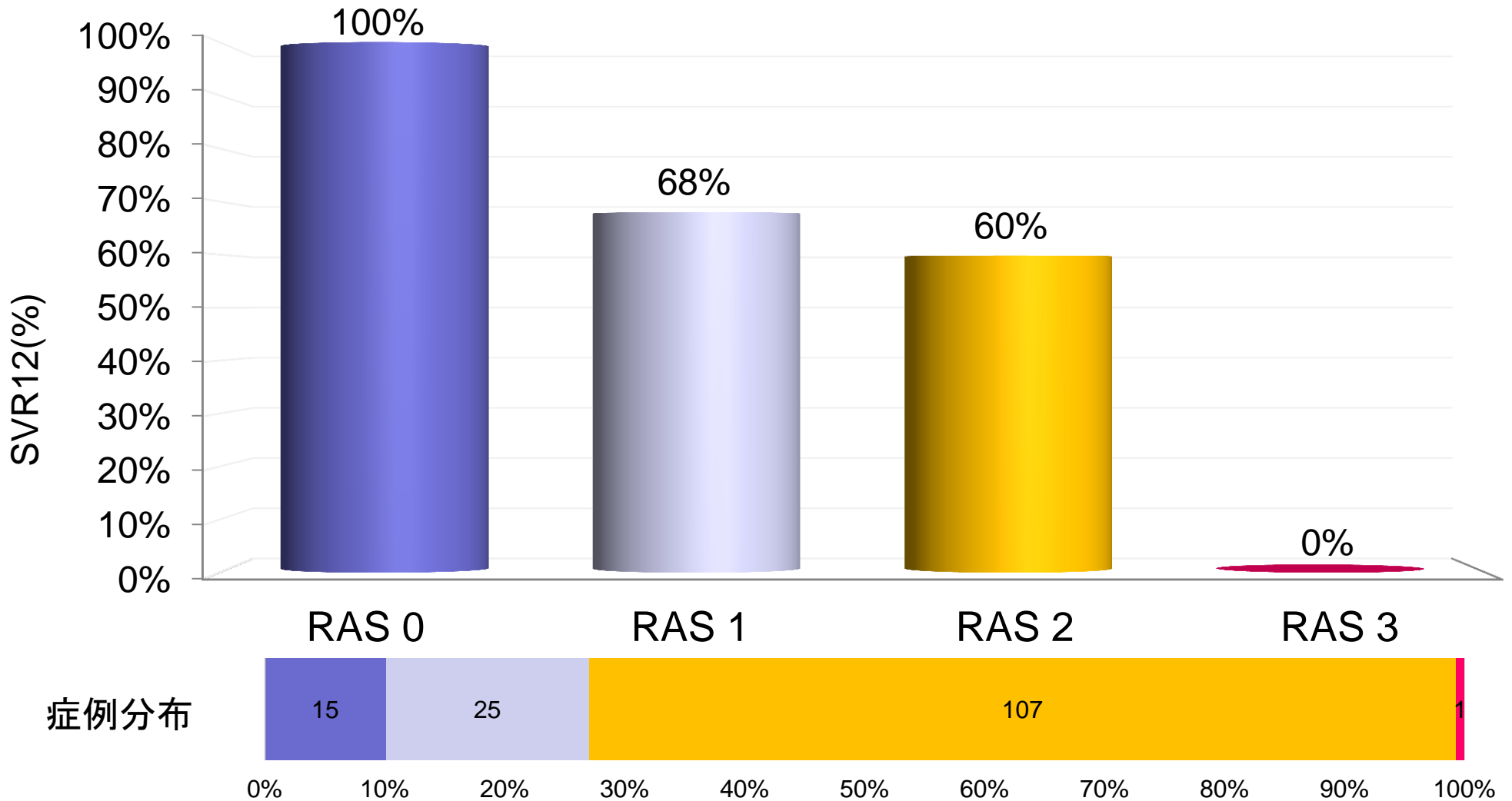
W12

SVR4

SVR8

SVR12

DCV+ASV治療不成功例に対するLDV/SOF再治療 NS5A変異数とSVRの関係



NS5A変異:31, 32, 92, 93

まとめ

- 1型C型肝炎
 - レジパスビル＋ソホスブビルやパリタプレビル＋オンビタスビルによる12週間治療は良好な成績
 - 治療不成功例のウイルス耐性変異は高度・多重変異が多い
 - NS5Aに耐性変異数が多いとレジパスビル＋ソホスブビルの成績が低下するため、再治療前に薬剤耐性変異を測定する必要がある。
- 2型C型肝炎の治療効果は高い

共同研究者

全国赤十字病院肝疾患ネットワーク



全国肝疾患診療連携拠点病院

旭川医科大学

岡山大学

日立総合病院

京都大学

長崎医療センター

自治医科大学

聖マリアンナ医科大学

東京医科歯科大学

兵庫医科大学

藤田保健衛生大学

山形大学

岩手医科大学

福井県済生会病院

関西医科大学滝井病院

熊本大学

埼玉医科大学

島根大学

東海大学

東北大学

弘前大学

北海道大学

山口大学

愛媛大学

香川県立中央病院

北里大学

久留米大学

佐賀大学

市立砺波総合病院

東京医科大学

徳島大学鳥取大学

福島県立医科大学

宮崎大学

琉球大学

大分大学

鹿児島大学

岐阜大学

群馬大学

札幌医科大学

信州大学

東京医科大学茨城医療センター

新潟大学

福山市民病院

武蔵野赤十字病院

横浜市大附属市民総合医療センター