

厚生労働省肝炎治療戦略会議

# 全国DAA不成功例の拠点実態と対策

泉 並木

武蔵野赤十字病院消化器科

# 国内におけるDAA不成功例の薬剤耐性変異の測定と、その後の治療薬の選定

---

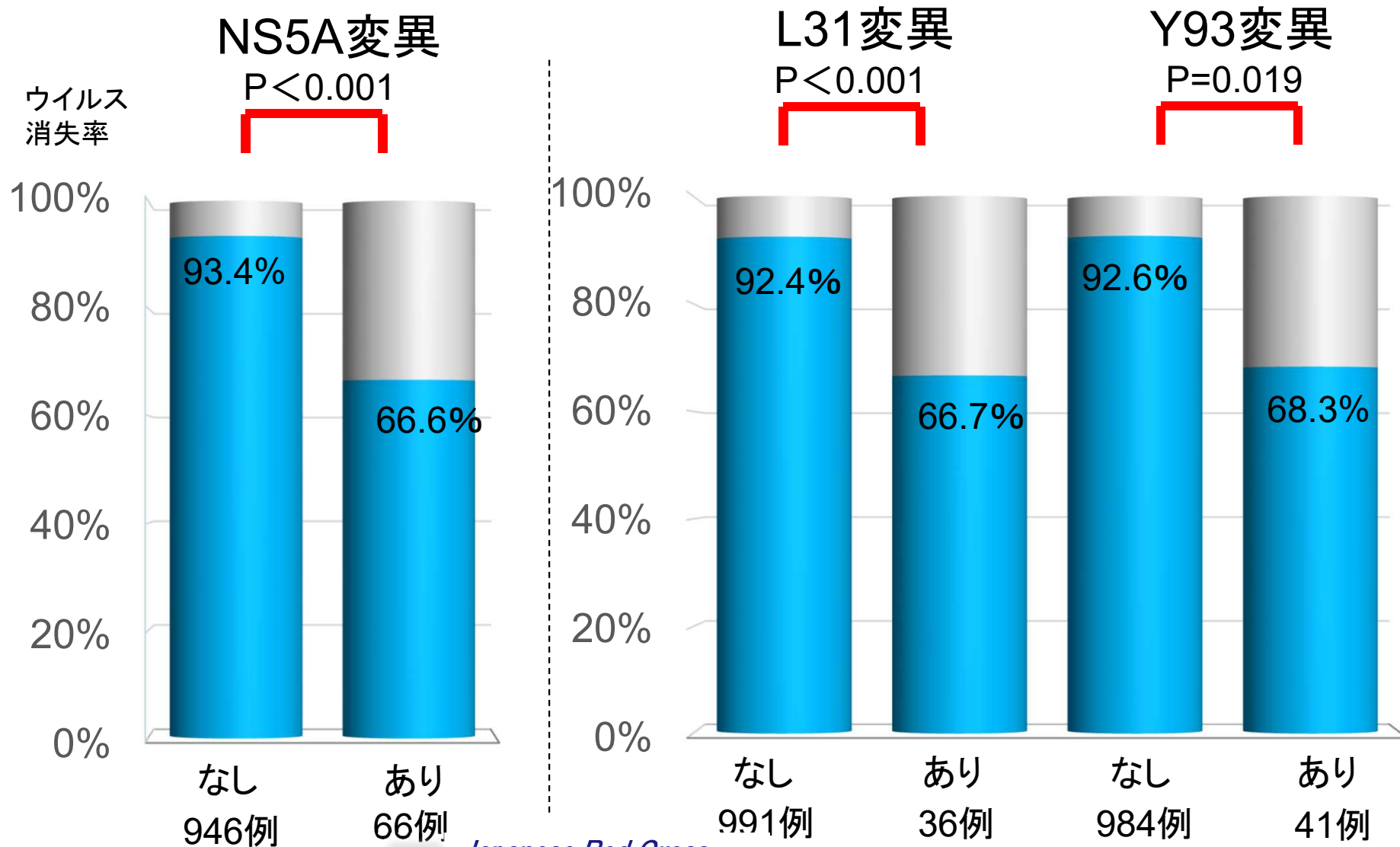
全国都道府県の肝疾患診療連携拠点病院および赤十字病院の役割と薬剤耐性克服への道筋



# 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耐性変異の有無別 SVR24 (全国赤十字病院 1,012例)

2015年集計



Japanese Red Cross  
Liver Study Group

Fujii H, Kimura, Kurosaki, Izumi et al. et al Hep Res 2018;48:746

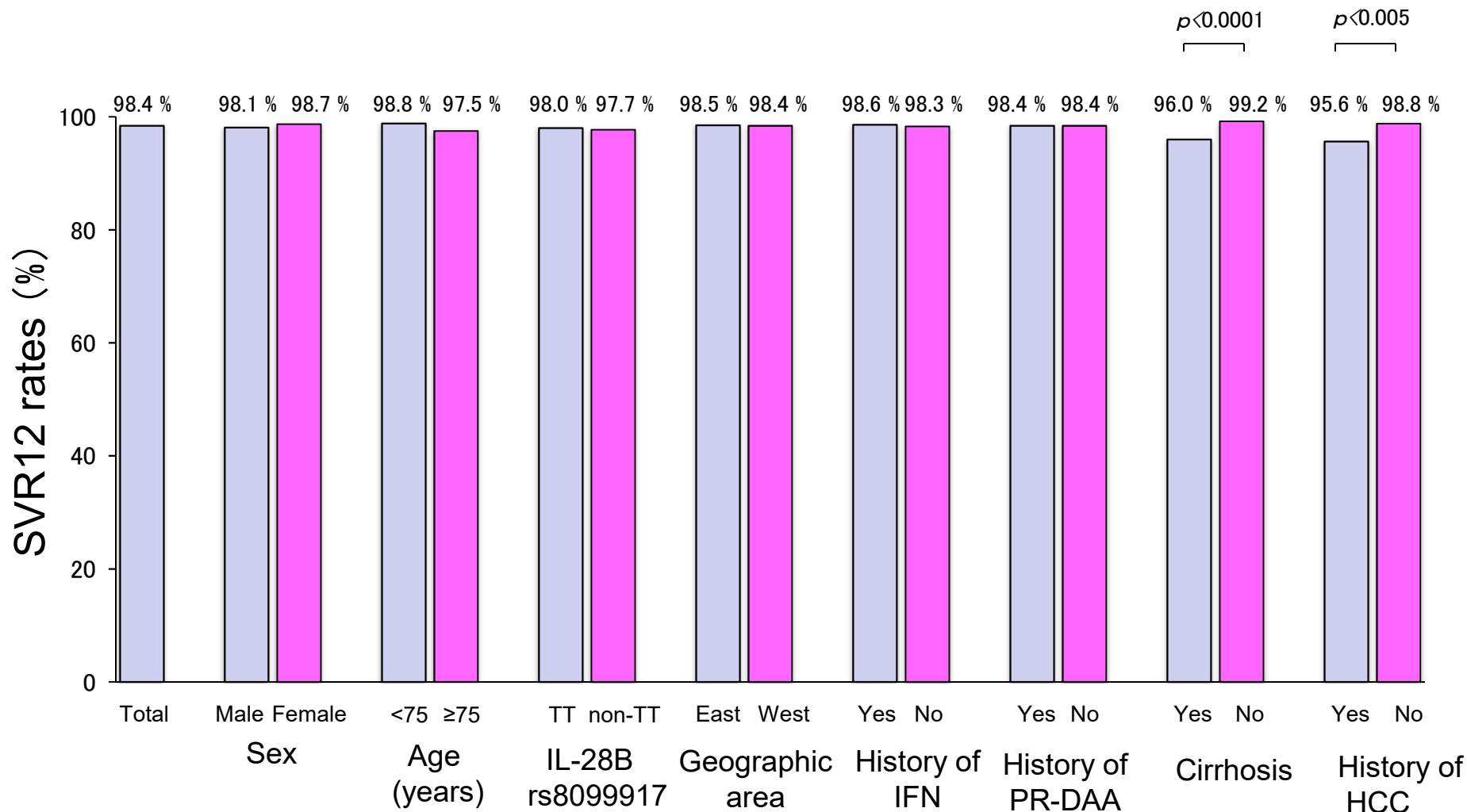
# 全国赤十字病院

## G1に対するLDV・SOF 背景因子別のSVR

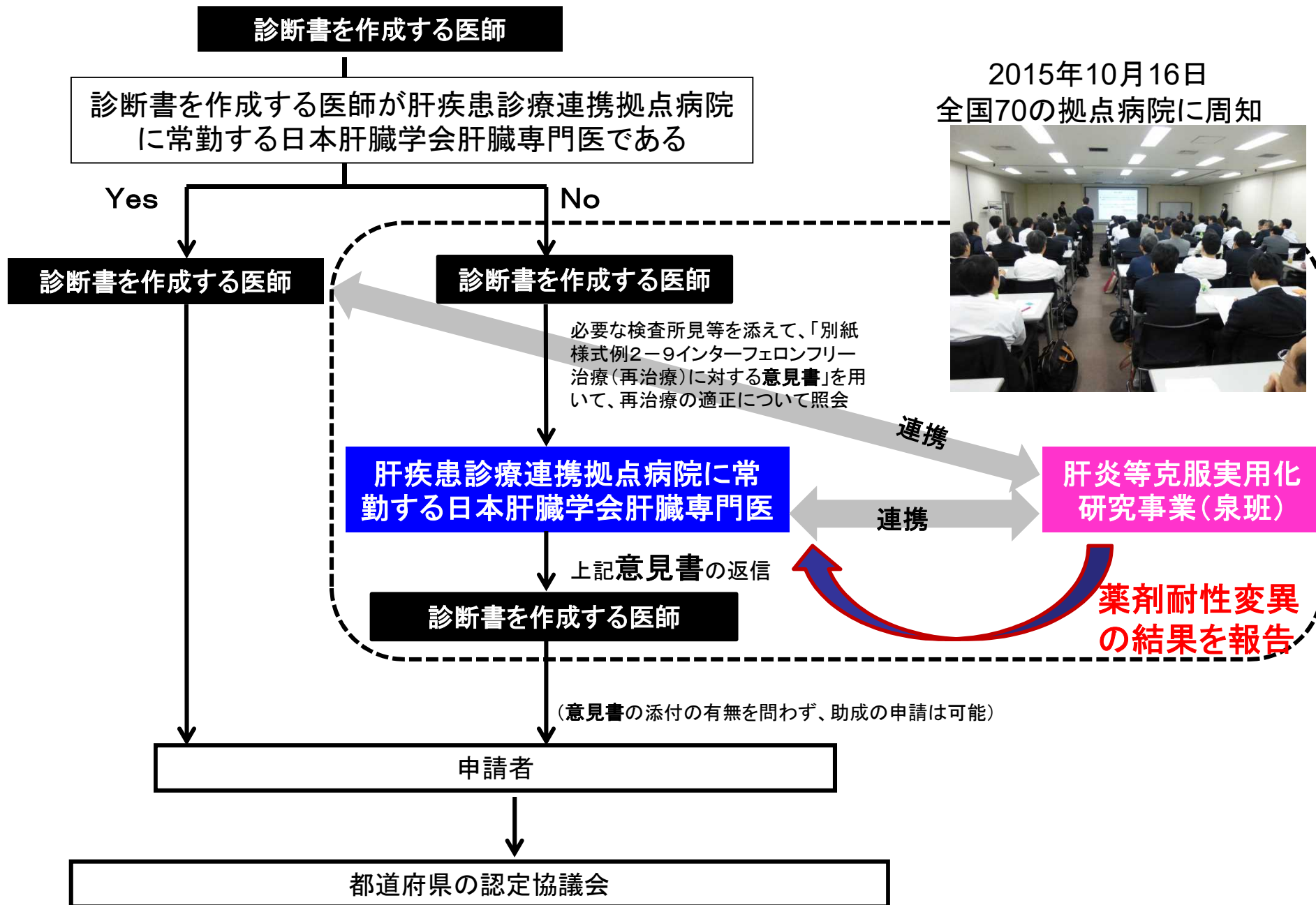
2015年集計

全国赤十字病院 **1461例** (2017年6月)

(広島赤十字原爆病院 辻恵一先生)



# インターフェロンフリー治療再治療の実施体制



Nation wide

# 全国拠点病院 DAA治療不成功例 登録1,681例

---



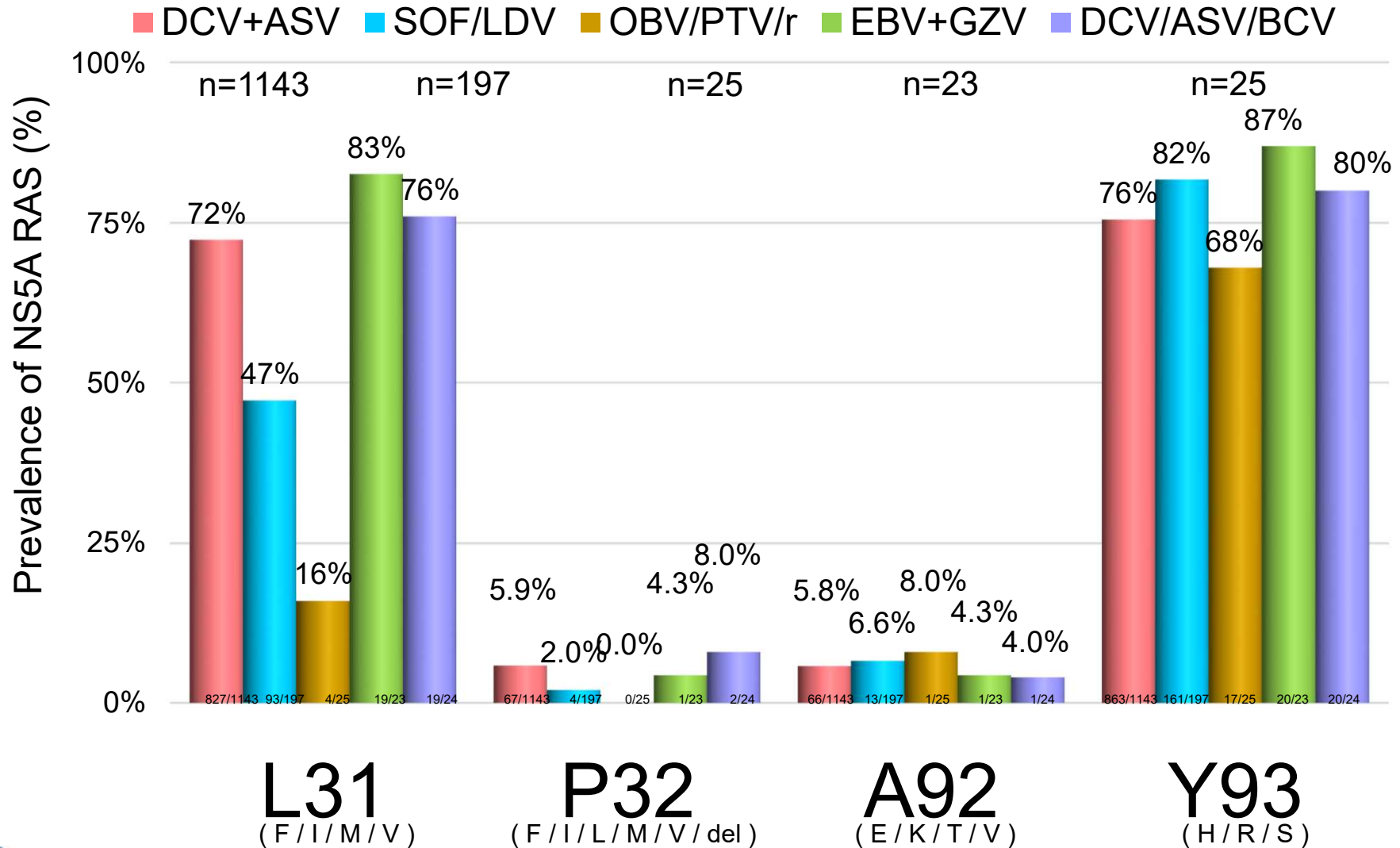
Genotype 1:	1,420
Genotype 2:	175
Genotype 3:	8
ND:	78

# C型肝炎ウイルスDAA治療の変遷 再治療のOption

	2014	2015	2016	2017	2018			
<b>GT1</b>	● Sep	● Sep	● Nov	● Nov	● Feb	● Nov	● ?	
NS3	ASV		PTV/r	GZR	ASV	GLE		
NS5A	DCV	LDV	OBV	EBR	DCV	PIB	VEL	
NS5B		SOF			BEC		SOF	
RBV							(RBV)	
<b>GT2</b>		● May		● Sep	● Nov	● Feb	● ?	
NS3				PTV/r		GLE		
NS5A				OBV		PIB	LDV	VEL
NS5B		SOF				SOF	SOF	
RBV		RBV		RBV			(RBV)	

Nation wide

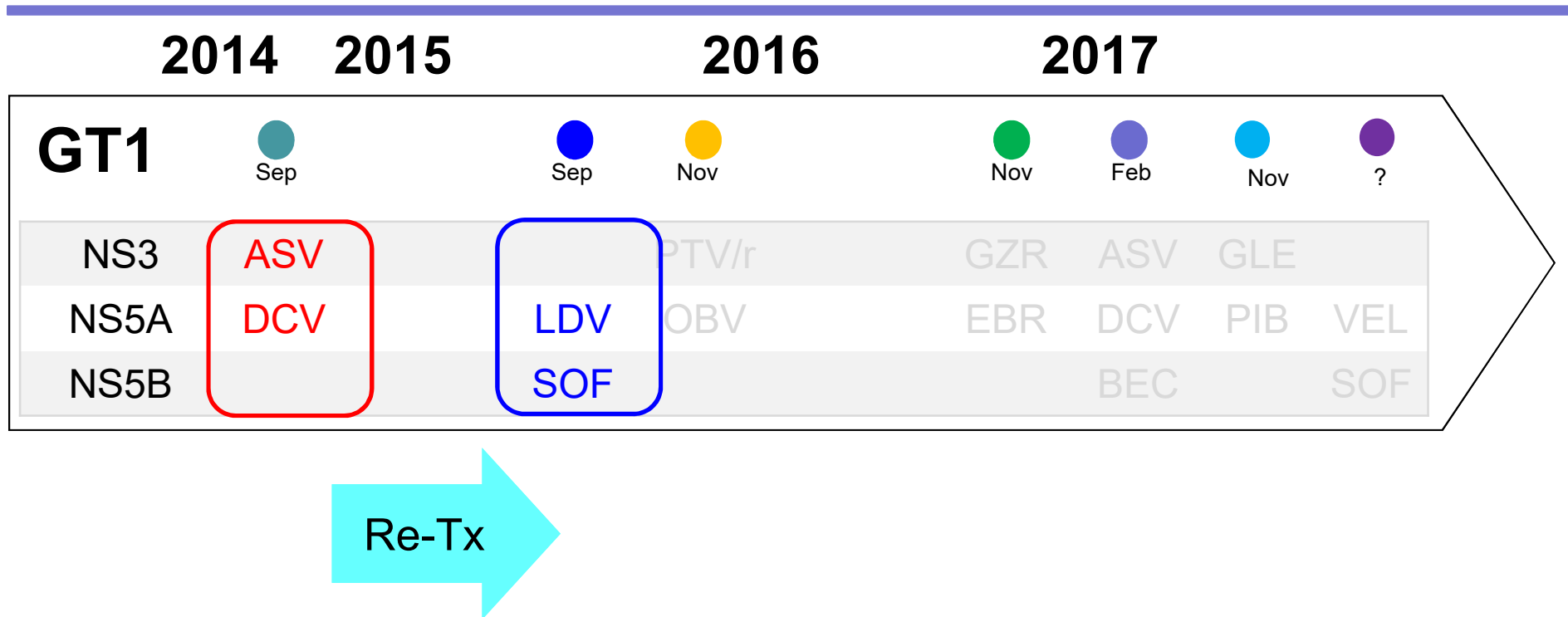
# Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS5A耐性変異頻度



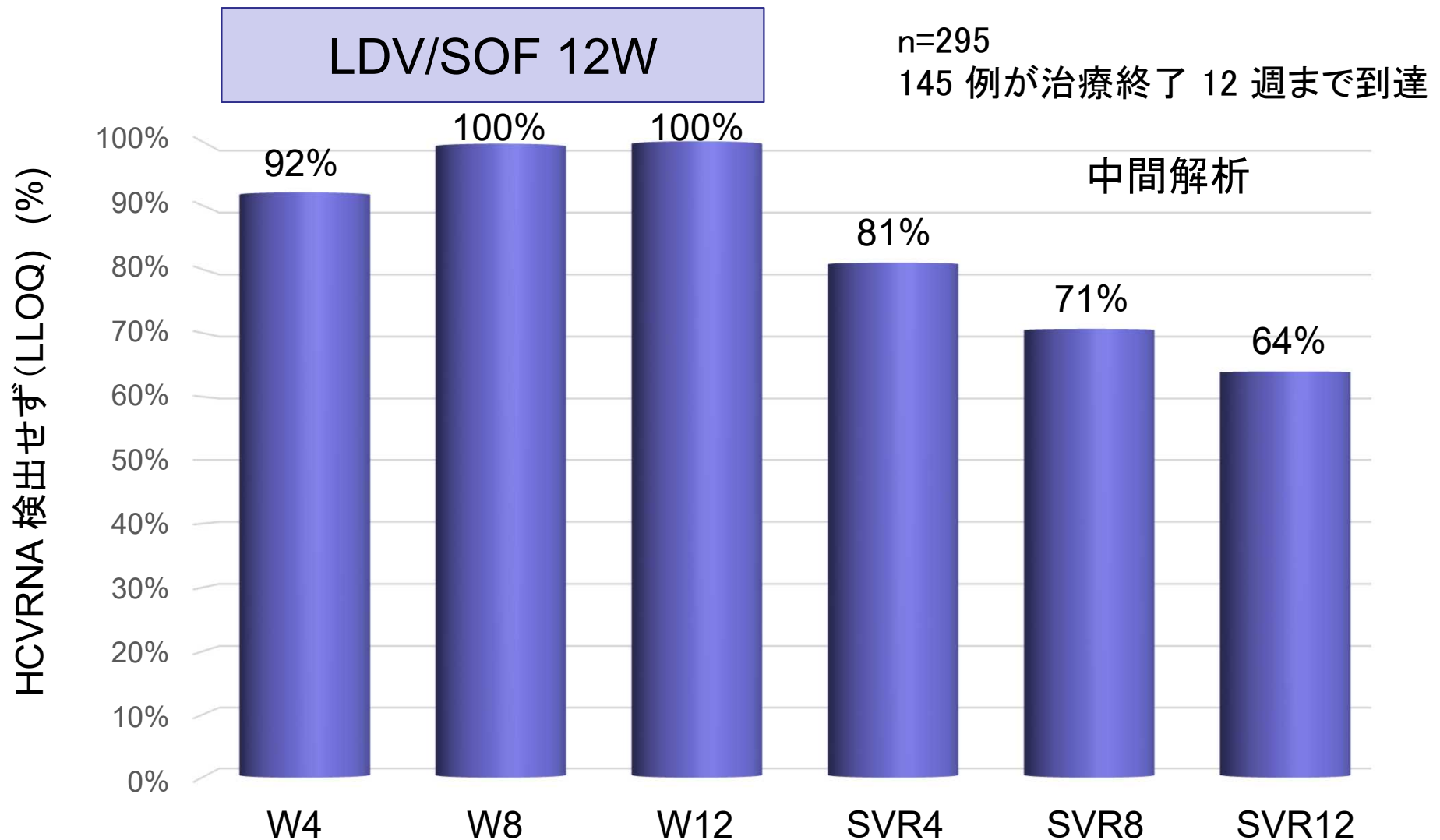


# Genotype 1 DAA治療不成功例

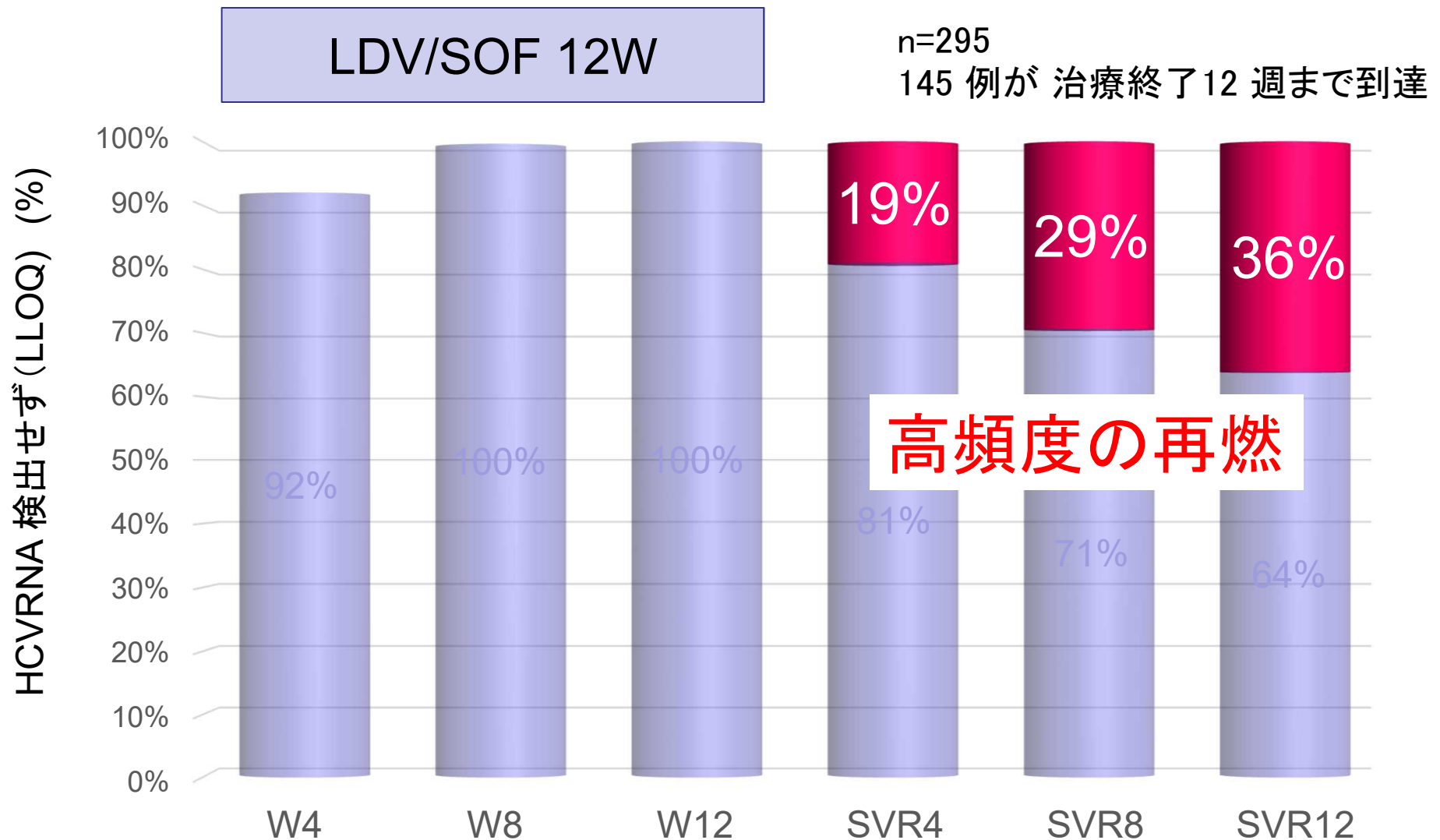
## DCV+ASV治療不成功例に対するLDV/SOF再治療



# DCV+ASV治療不成功例に対する LDV/SOF再治療成績

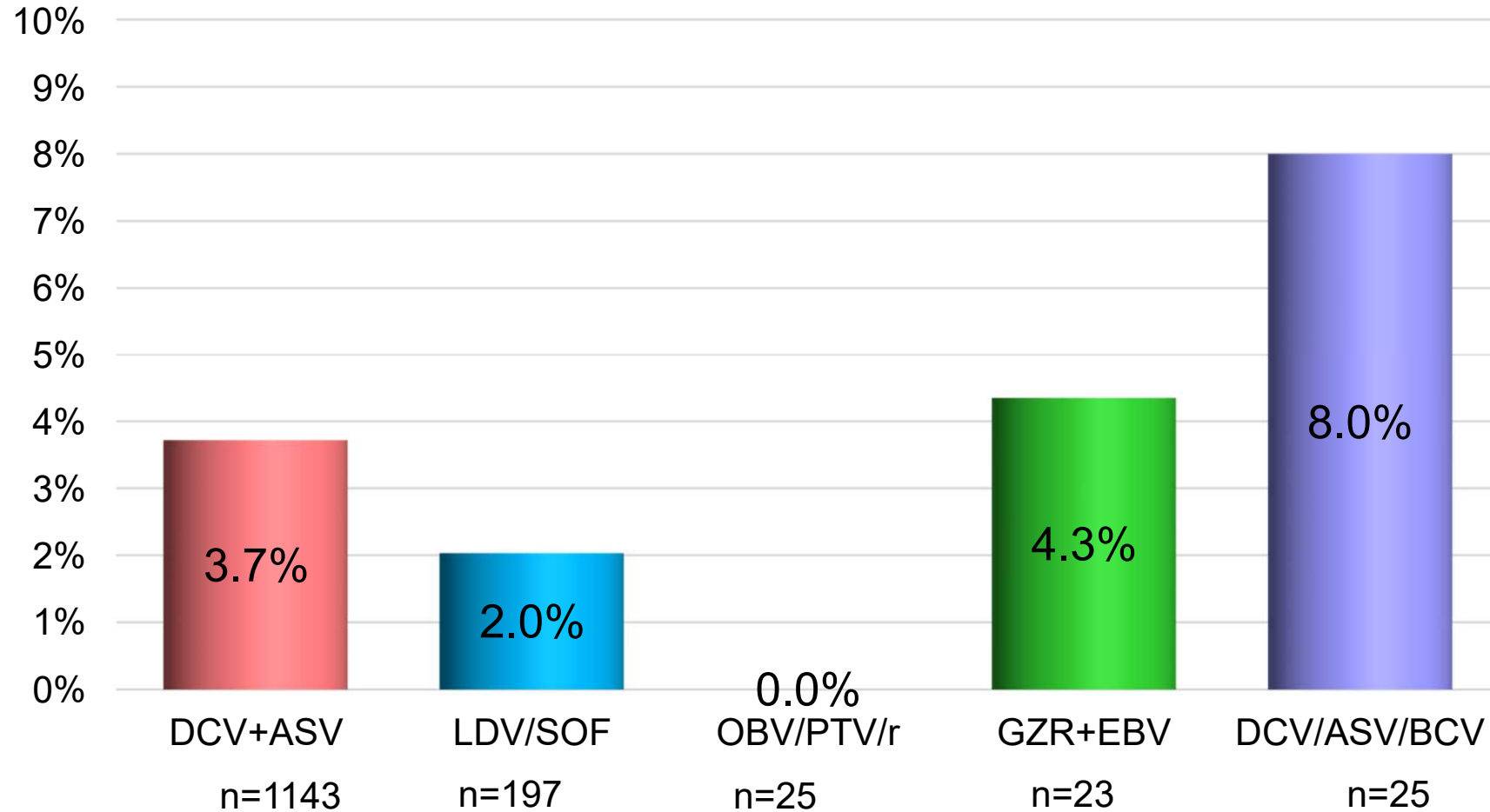


# DCV+ASV治療不成功例に対する LDV/SOF再治療成績



Nation wide

# Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS5A P32del頻度



# Genotype 1b NS5A変異と耐性強度

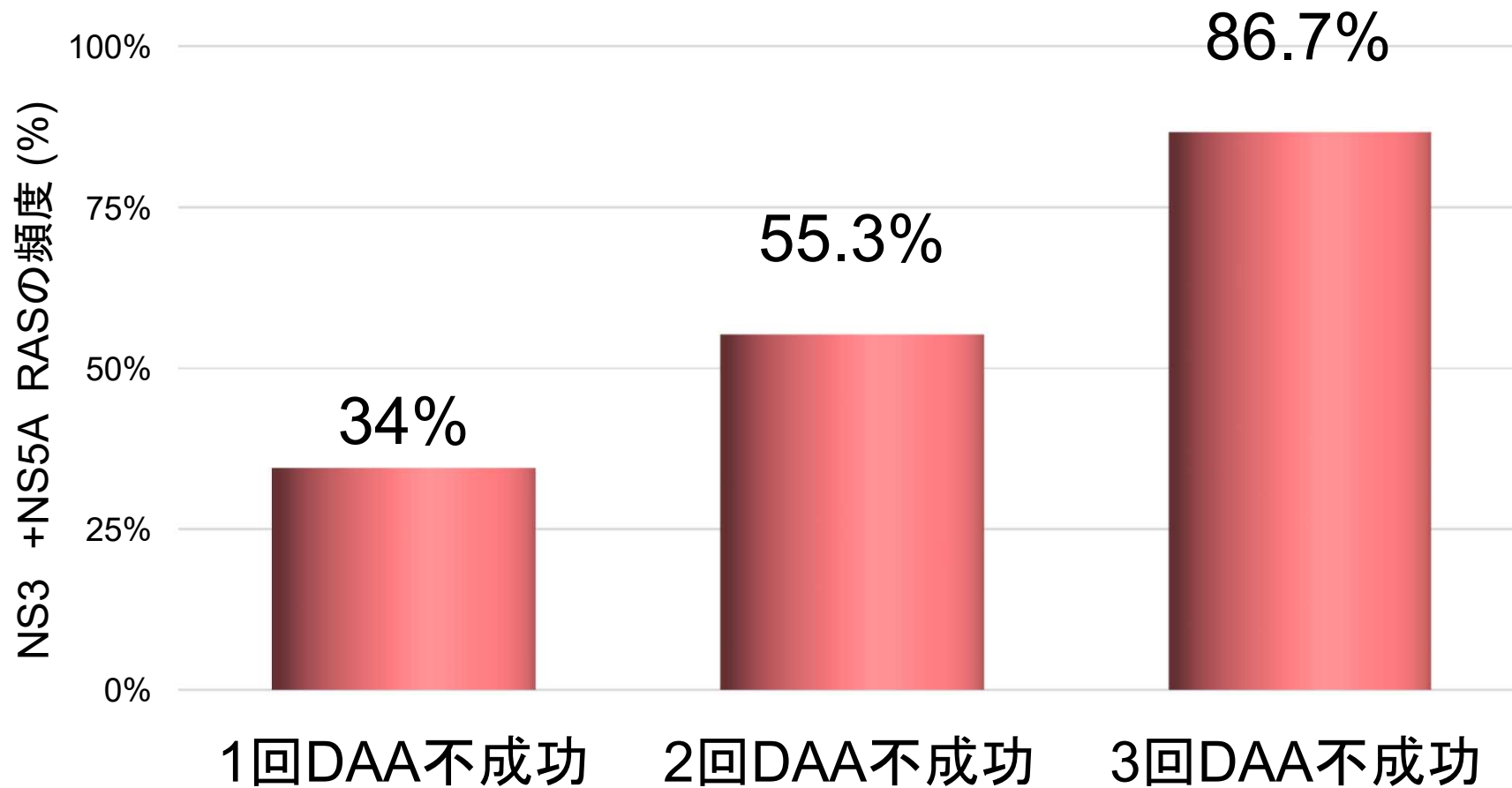
## Fold Changes of EC50

### ピブレンタスビルに対するin vitroの耐性強度

Inhibitor and inhibitor class-specific amino acid positions	HCV GT	Amino acid substitution(s) leading to a change in inhibitor EC <sub>50</sub> of <sup>b</sup> :		
		<10-fold	10- to 100-fold	>100 fold
Pibrentasvir, NS5A positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92, 93	1a	K24R, M28A/T/V, Q30E/G/H/K/L/R/Y, L31M/V, P32L, H58C/D/P/R, A92T, Y93C/F/H/L/N/S	Q30D	M28G
	1b	L28M/T, R30Q, L31F/M/V, P58S, A92E/V, Y93H/N/S	None	P32deletion
	2a	T24A/S, F28C/S, K30G/M, M31I, C92S	None	None
	2b	L28F, L31I/M/V, C92S/Y	None	None
	3a	M28T, A30K, Y93H	None	None
	4a	L28I/M/V, L30H, P58L	None	None
	4d	L28V, M31I/L, T58A/P/S	None	None
	5a	L28I, L31F/V	None	None
6a	L31V, T58A/N	None	None	

Nation wide

# Genotype 1b DAA治療不成功後 DAA治療回数とNS3+NS5A多重変異頻度



Nation wide Genotype 1b DAA治療不成功後  
GLE/PIB再治療 545例 全国拠点病院

DAA治療回数

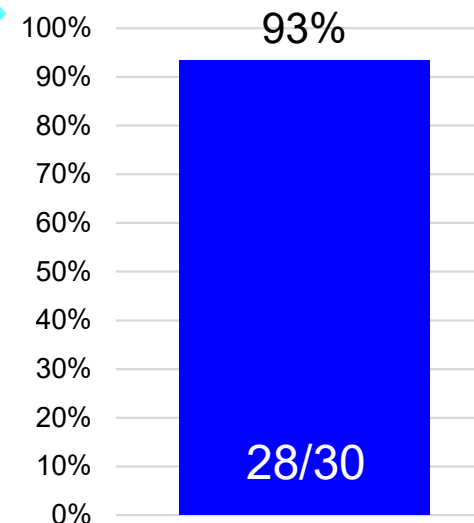
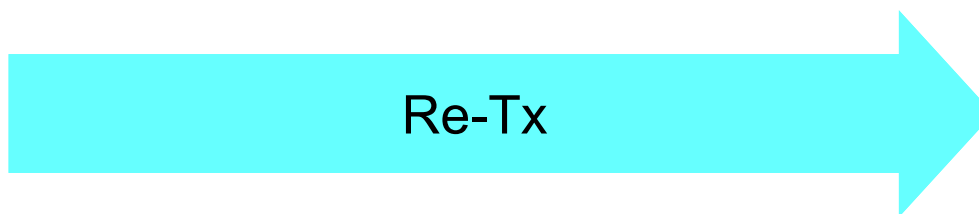
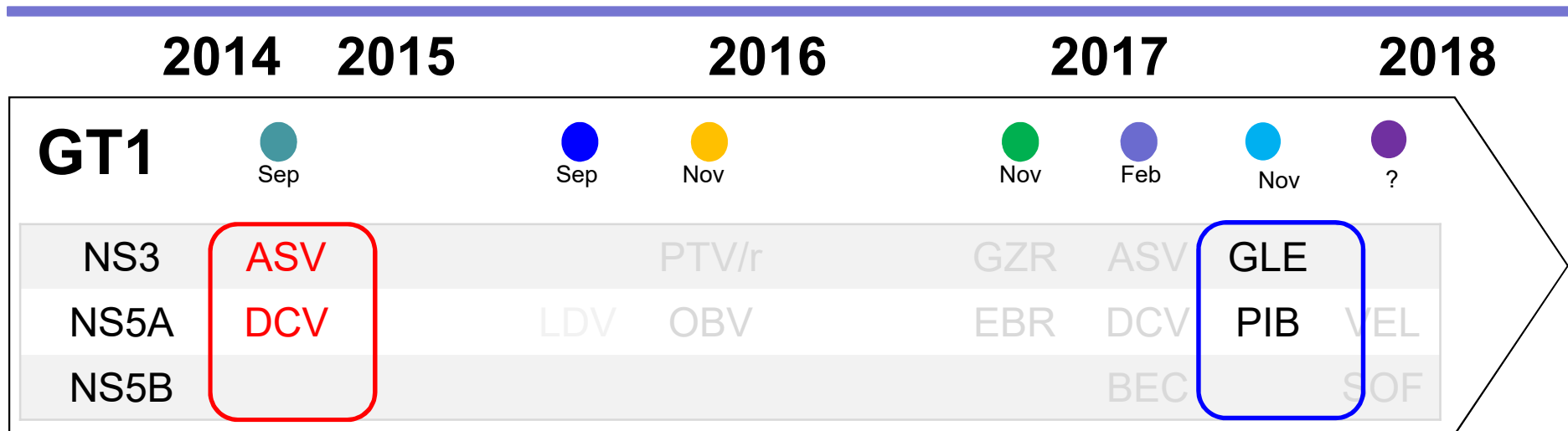
1回	478 (88%)
2回	55 (10%)
3回	12 (2%)

DAA薬剤使用歴

DCV+ASV	76%
LDV/SOF	25%
EBR + GZR	4%
OBV/PTV/r	4%
DCV/ASV/BCV	4%

# ダクラタスビル+アスナプレビル不成功例に対する GLE/PIB

(12 週間リバビリンなし) 国内第Ⅲ相試験



治療前P32欠損がみられた2例は2例とも  
治療不成功でSVRが得られず.



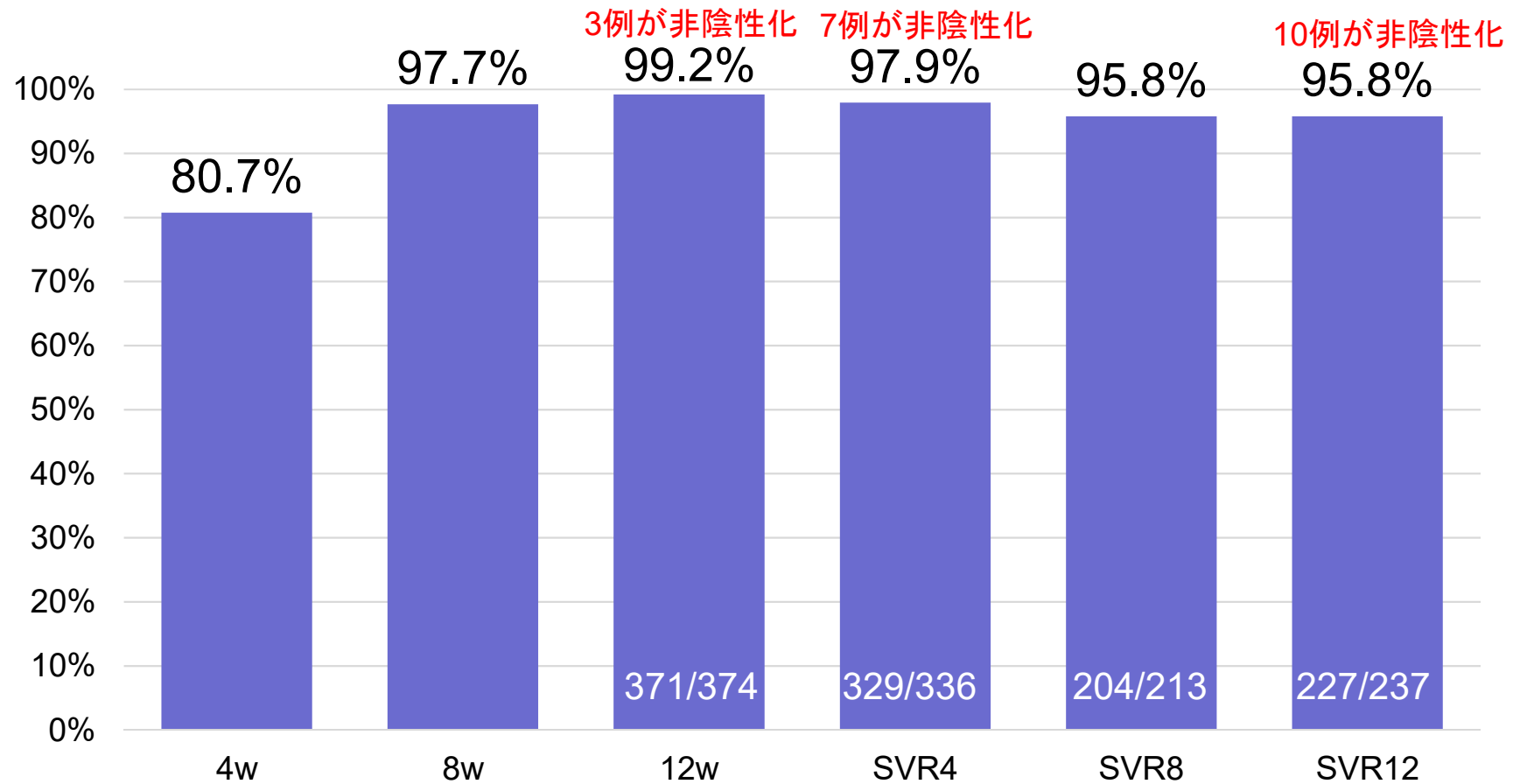
# Genotype 1 DAA治療不成功例に対するGPによる再治療 前治療歴と薬剤耐性 全国赤十字病院

Case	Prior DAA	NS3変異		NS5A変異		
		168	31	32	92	93
1	OBV/PTV/r		wild			wild
2	OBV/PTV/r	wild	wild	wild	wild	Y/H
3	DCV+ASV	wild	wild	wild	wild	wild
4	DCV+ASV	wild	wild	wild	wild	H
5	DCV+ASV	wild	M	wild	wild	H
6	LDV/SOF	wild	M	wild	wild	H
7	DCV+ASV	wild	I/M/V	wild	wild	H
8	LDV/SOF	wild	I	wild	wild	H
9	DCV+ASV	wild	M	wild	wild	Y/H
10	LDV/SOF	wild	M	wild	wild	wild
11	DCV+ASV	NA	wild	wild	A/E/K/T	wild
12	DCV+ASV	NA	wild	wild	wild	wild
13	DCV+ASV	N/S/T/Y	M	wild	wild	H
14	DCV+ASV	E	wild	wild	wild	wild
15	DCV+ASV→LDV/SOF	E	I	wild	wild	H
16	LDV/SOF	wild	wild	wild	wild	H
17	EBV+GRZ	wild	M	wild	wild	H
18	DCV+ASV	wild	F	wild	wild	wild
19	DCV+ASV	wild	wild	wild	wild	wild
20	LDV/SOF	wild	wild	wild	wild	H
21	DCV+ASV	NA	M/V	wild	wild	H
22	DCV+ASV	E	I	wild	wild	H
23	DCV+ASV	E	F	wild	wild	H
24	DCV+ASV	NA	wild	wild	E/K/T	wild

Nation wide

# Genotype 1b DAA治療不成功後 GLE/PIB 再治療 全国拠点病院

GLE/PIB 12W



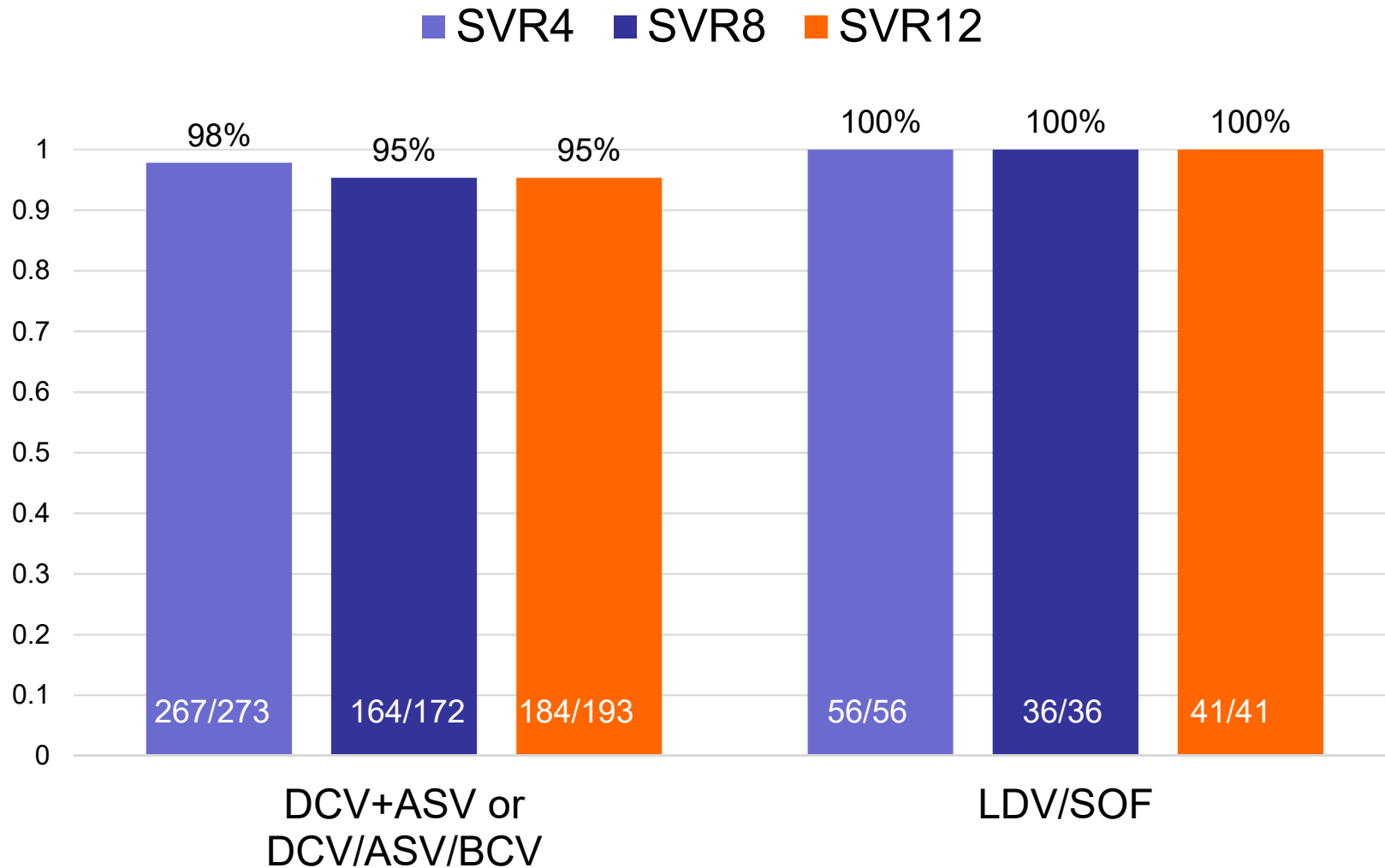
# GLE/PIB再治療不成功の12例 全国拠点病院

	Age	Sex	Prior DAA	IFN	IL28	LC	D168	L31	P32	A92	Y93	S282
1	84	F	DCV+ASV LDV/SOF	NR	TG	LC	E	I	wild	wild	H	wild
2	75	F	DCV+ASV	naive	ND	LC	E	wild	wild	A/E/K/T	H	ND
3	74	F	DCV+ASV LDV/SOF	NR	ND	LC	wild	wild	wild	wild	wild	ND
4	78	M	DCV+ASV	naive	ND	CH	wild	F	wild	wild	wild	ND
5	81	F	DCV+ASV DCV/ASV/BCV	NR	TG	CH	E	wild	wild	wild	wild	wild
6	61	M	DCV+ASV	NR	ND	LC	V	wild	del	wild	H	NA
7	56	F	LDV/SOF DCV/ASV/BCV	NR	TG	LC	wild	wild	wild	wild	H	wild
8	56	F	DCV+ASV	NR	ND	CH	wild	F	del	wild	wild	ND
9	68	F	DCV+ASV	NR	ND	CH	wild	M	wild	wild	H	ND
10	79	F	DCV+ASV	naive	TG	CH	wild	wild	wild	K	wild	ND
11	74	M	DCV+ASV LDV/SOF	naive	ND	CH	wild	F	del	wild	wild	ND
12	69	M	DCV+ASV	NR	ND	CH	wild	M	wild	wild	H	ND



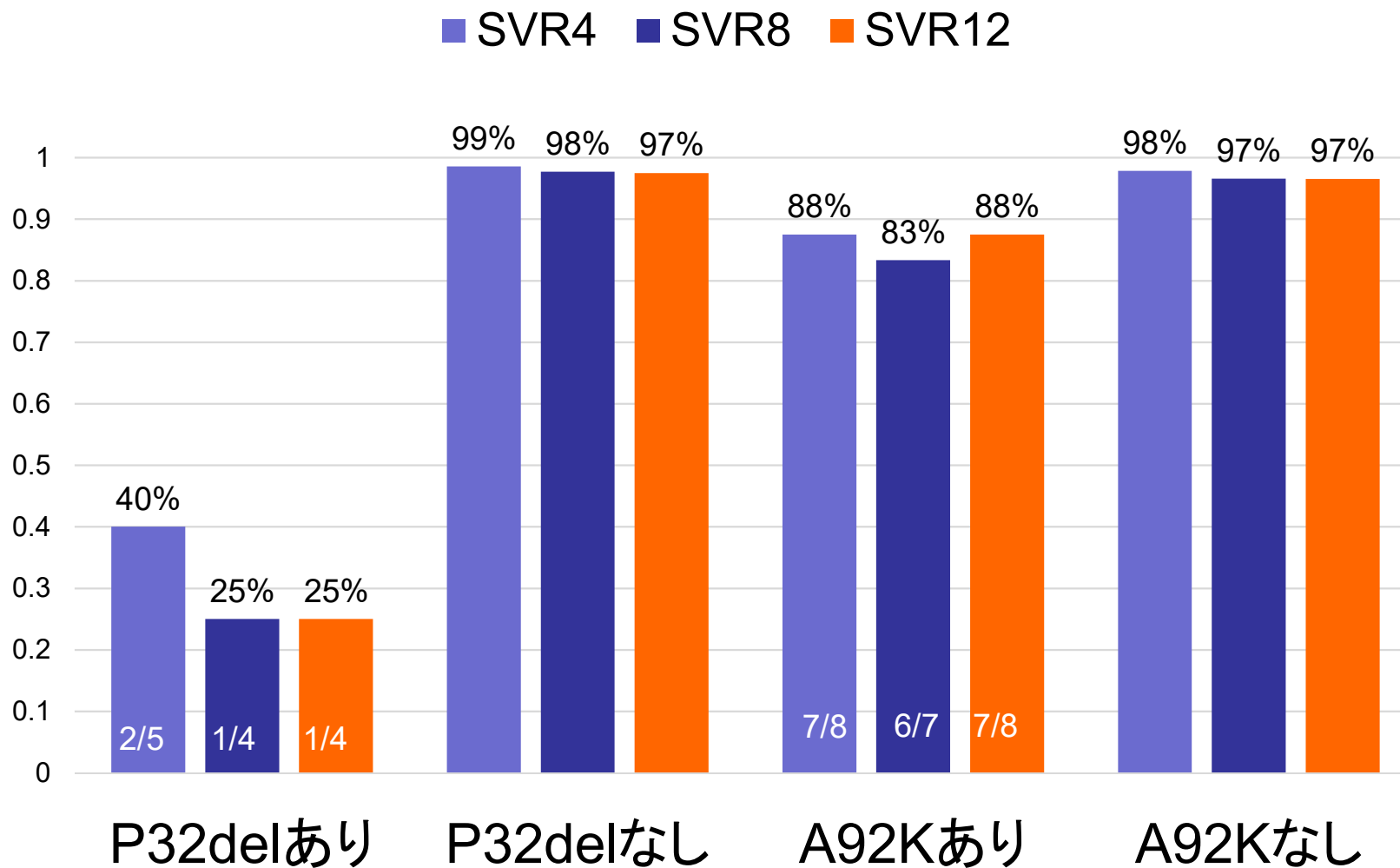
Nation wide

# DAA治療歴と GLE/PIB再治療成績 全国拠点病院



Nation wide

# NS5A変異 P32del、A92Kと GLE/PIB再治療成績 全国拠点病院



Nation wide

# DAA治療不成功でP32del 陽性 GLE/PIB再治療を受けた7症例 全国拠点病院

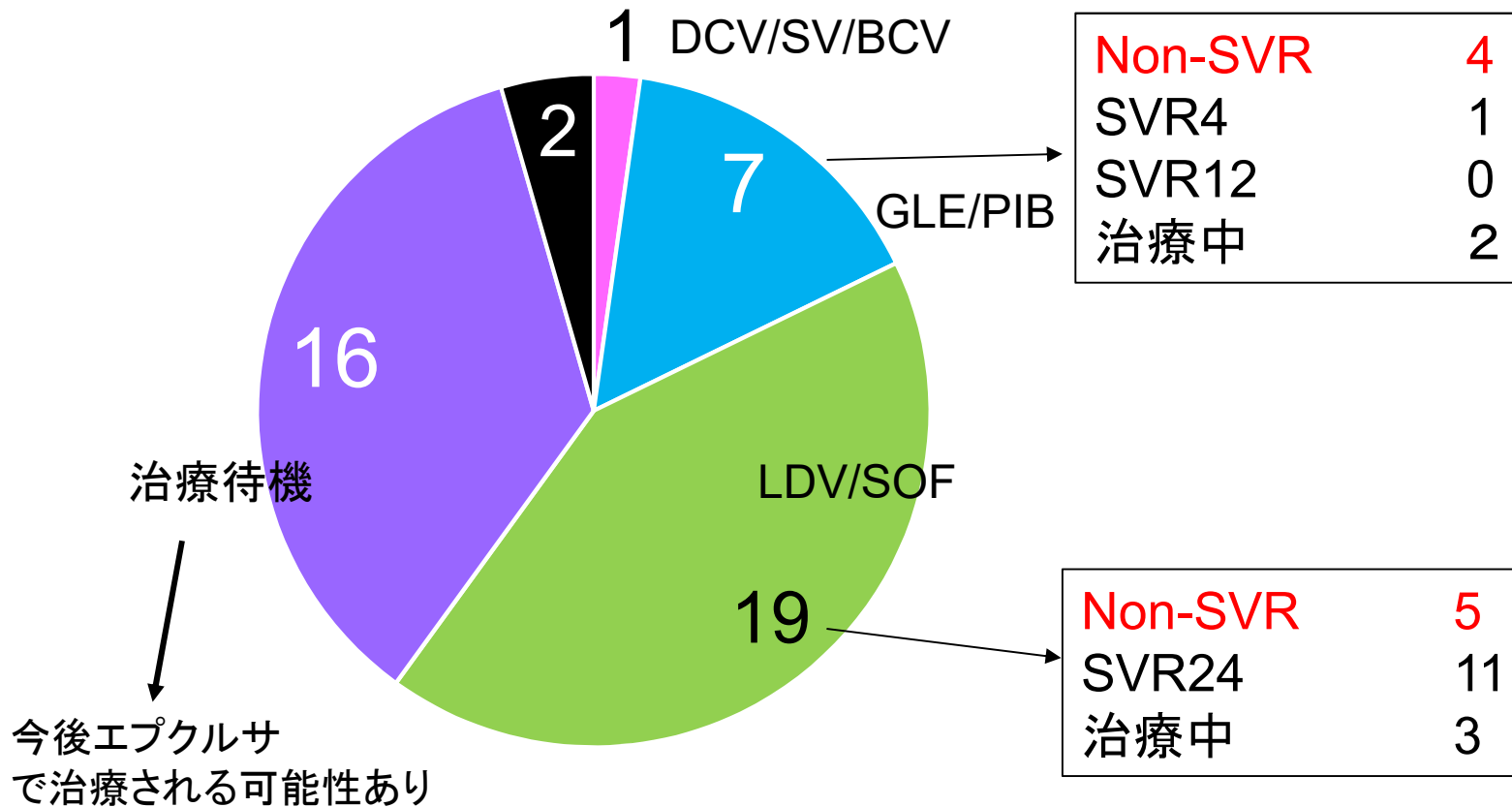
	Age	Sex	Prior DAA	IFN	IL28	LC	D168	L31	P32	A92	Y93	SVR
1	61	M	DCV+ASV	NR	ND	LC	V	wild	del	wild	H	nonSVR
2	56	F	DCV+ASV	NR	ND	CH	wild	F	del	wild	wild	nonSVR
3	74	M	DCV+ASV LDV/SOF	naive	ND	CH	wild	F	del	wild	wild	nonSVR
4	73	F	DCV/ASV/BCV	NR	Major	CH	A	V	del	wild	wild	nonSVR
5	74	F	LDV/SOF	NR	ND	LC	E	F	del	wild	wild	SVR4
6	67	M	DCV+ASV	naive	ND	LC	N	F	del	wild	wild	
7	65	M	DCV+ASV	NR	ND	CH	wild	F	del	wild	wild	

Nation wide

# Genotype 1 DAA治療不成功例

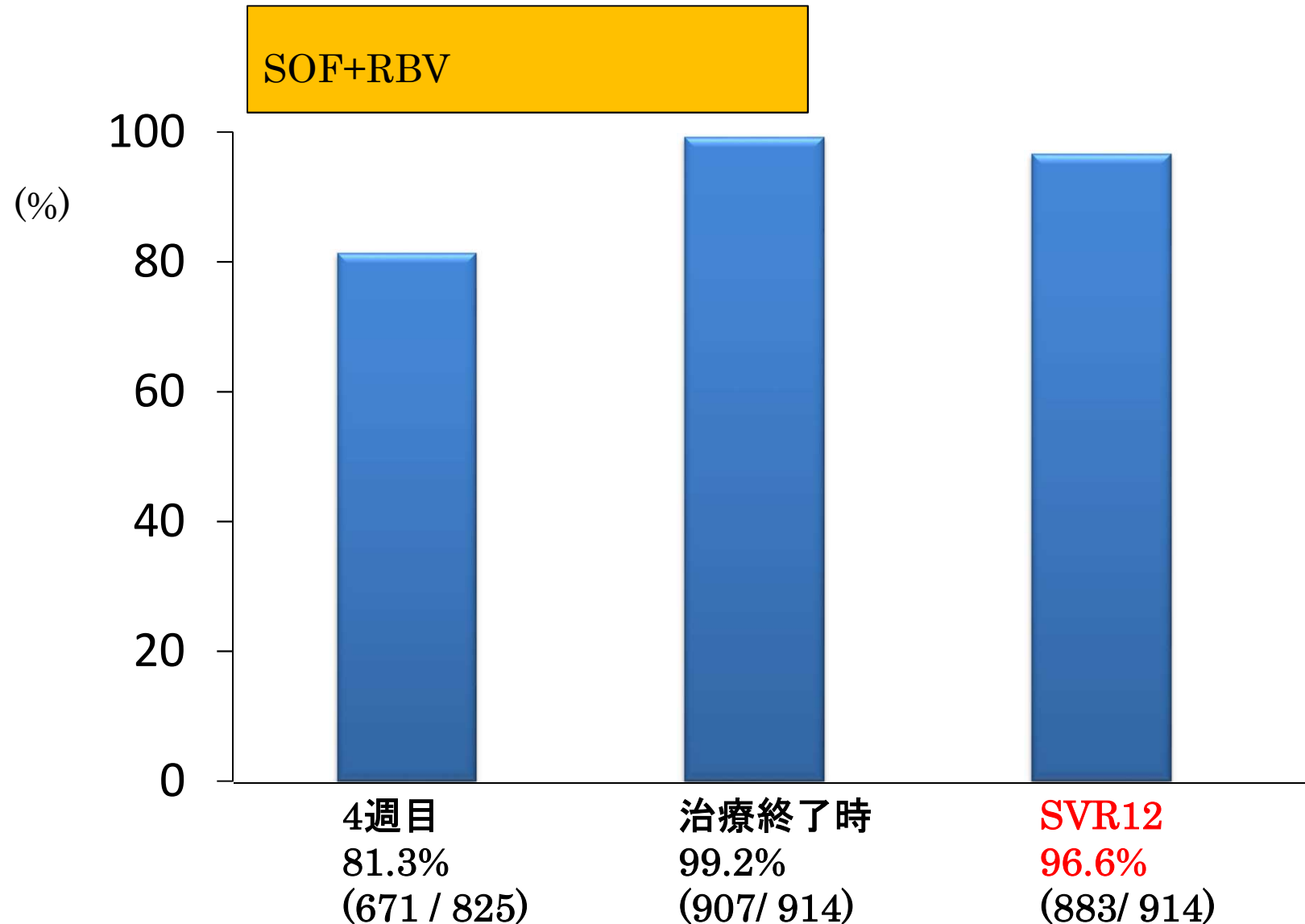
## NS5A P32del耐性変異例の治療状況 全国拠点病院

■ DCV/ASV/BCV ■ GLE/PIB ■ LDV/SOF ■ 治療待機 ■ 不明



# 治療中及び治療終了後のHCVRNA陰性化率 (ITT)

赤羽他 石巻赤十字病院

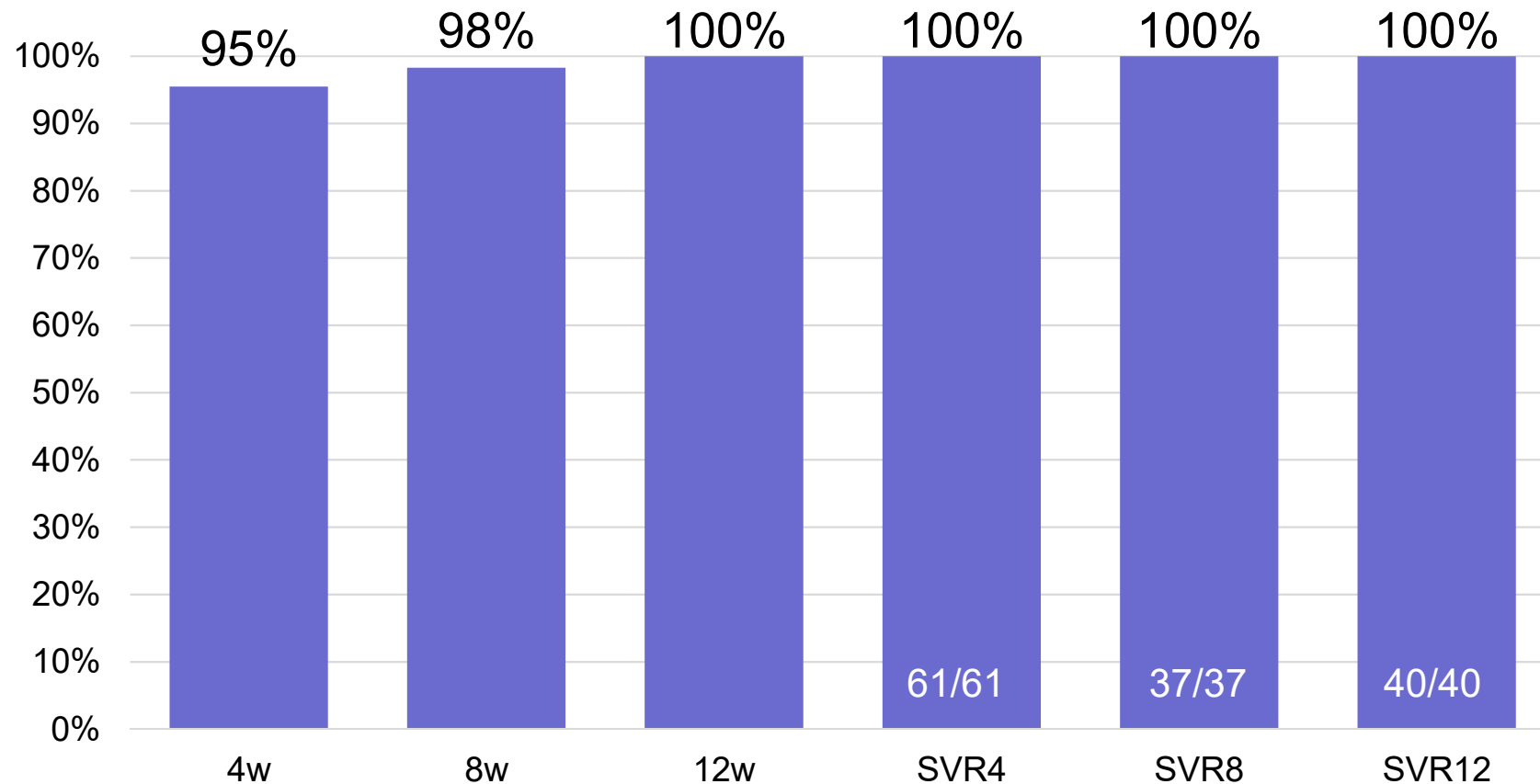




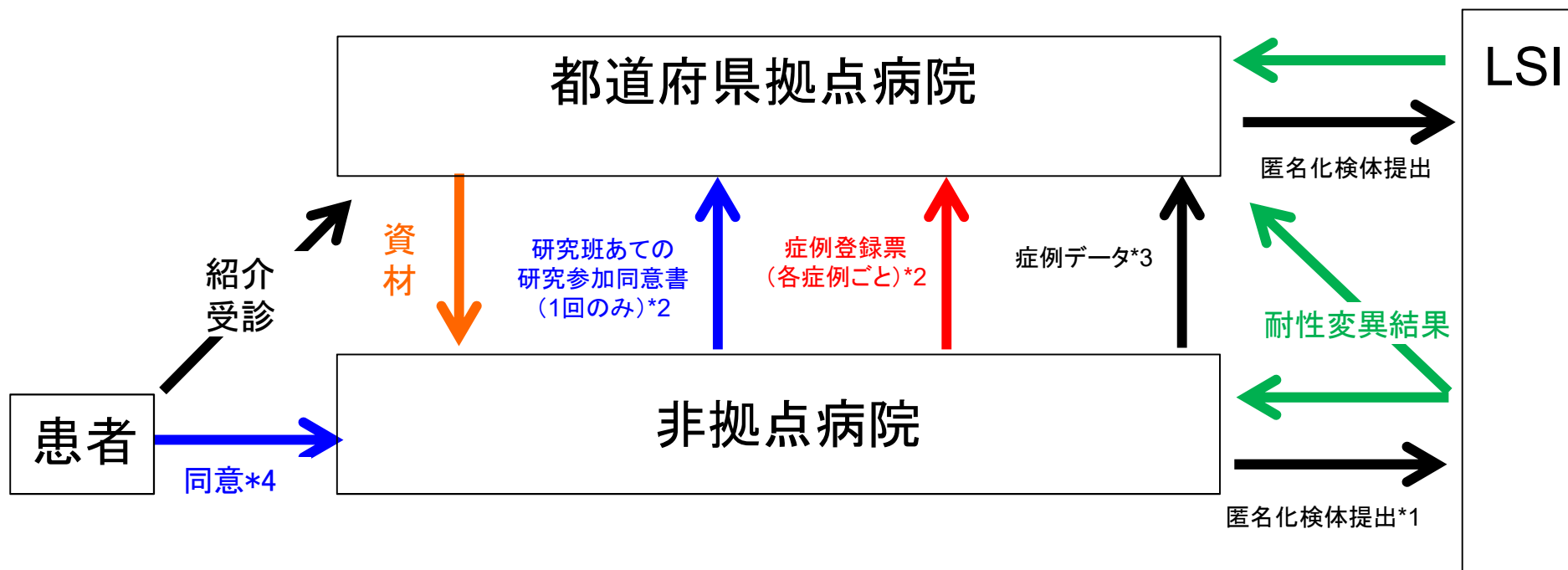
Nation wide

# Genotype 2 DAA治療不成功後 GLE/PIB 再治療 全国拠点病院

GLE/PIB 12W



# DAA治療不成功例における薬剤耐性変異測定の流れ



- \*1LSIに事前連絡・協議が必要
- \*2各拠点病院で取りまとめて研究班に提出
- \*3必要な検査項目は拠点病院に一任。研究班に提出するデータは拠点病院で取りまとめてExcel 入力
- \*4同意取得の要否は各拠点病院に一任。同意書を取得した場合には拠点病院で管理

# 肝疾患診療連携拠点病院以外の医療機関用

関連文書③-1(肝疾患診療連携拠点病院以外の医療機関用)

## 同意書

インターフェロンフリー治療薬による再治療にあたって、係る診療情報や画像・検査所見等について、肝疾患診療連携拠点病院を通じて肝炎等克服実用化研究事業(泉班)の研究に提供、報告するなどして協力し、活用されることを同意します。

平成 年 月 日

(患者様本人)氏名；  
主治医医療機関名；  
主治医氏名；

## 症例登録票(必要な検査所見等)

肝疾患診療連携拠点病院以外の医療機関→各都道府県の拠点病院

匿名化符号

### 過去のインターフェロンフリー治療

①1回目 治療期間	平成 年 月～ 年 月
①1回目 治療内容	(薬剤名: )
②2回目 治療期間	平成 年 月～ 年 月
②2回目 治療内容	(薬剤名: )
③3回目 治療期間	平成 年 月～ 年 月
③3回目 治療内容	(薬剤名: )

### 検体提出の必要条件

HCV RNAが3.0 Log IU/mL以上である	Yes ・ No (3.0未満では変異が測定できません)
----------------------------	------------------------------

### 直近の検査結果

AST	
ALT	
血小板数	

### LSI以外で耐性変異を測定している場合

(LSIでの再検は不要です。結果を下記に記載いただくが、結果のコピーをお送りください)

耐性変異測定方法	
NS3・NS5A・NS5Bの耐性変異 (すべて列挙ください)	NS3: NS5A: NS5B:

### 次に予定している治療法と時期

再治療予定時期	平成 年 月～ 年 月
治療予定内容	(薬剤名: )

平成 年 月 日

医師氏名: \_\_\_\_\_ 印

医療機関名: \_\_\_\_\_

# 治療不成功DAAの種類ごとに専用伝票 伝票ごとに検査項目が異なるので注意ください

厚生労働省研究班泉班  
(071663)武蔵野赤十字病院

株式会社LSIメディエンス  
施設コード: 132034  
受託番号: CLS2015-515

\*患者名 (カタカナ)  
匿名化符号  
\*患者ID  
拠点病院以外/施設コード

採血日時	検査項目	採取容器	採血量	提出材料	遠心後保存方法
[レ] 25874	HCV NS3/HCV NS5A塩基配列解析同時測定	専用62番	5.0ml	血清 0.5ml	凍結 -20℃以下

●【DCV/ASV不成功例】依頼書  
『HCV NS3/HCV NS5A塩基配列解析』

●依頼項目

■ウイルス量として【3.0 LogIU/ml】以上が必要です。

検体の受付は、月曜日から金曜日です。土日祝祭日は受付致しかねますのでご了承ください。

※患者名、匿名化符号は必須事項となります。必ずご記入下さい。

※拠点病院以外からのご依頼は「担当医」欄に、ご施設名をカナで記入下さい。  
また、事前に㈱LSIメディエンス:東京第3営業所へご連絡ください。  
TEL: 042-589-2411

検体回収のご連絡⇒【FAX】03-5375-9216(検体回収専用)

※「ご施設名」及び依頼書右上に記載されております「施設コード」の記載を確認の上、送信下さい。  
【問い合わせ先】株式会社LSIメディエンス:東京第3営業所 担当: 毎田 TEL: 042-589-2411

厚生労働省研究班泉班  
(071663)武蔵野赤十字病院

株式会社LSIメディエンス  
施設コード: 132034  
受託番号: CLS2015-515

\*患者名 (カタカナ)  
匿名化符号  
\*患者ID  
拠点病院以外/施設コード

採血日時	検査項目	採取容器	採血量	提出材料	遠心後保存方法
[レ] 26540	HCV薬剤耐性変異解析(NS5B)	専用62番	5.0ml	血清 0.5ml	凍結 -20℃以下

●【ソバルディ治療不成功例】依頼書  
『HCV薬剤耐性変異解析(NS5B)』

●依頼項目

■ウイルス量として【3.0 LogIU/ml】以上が必要です。

検体の受付は、月曜日から金曜日です。土日祝祭日は受付致しかねますのでご了承ください。

※患者名、匿名化符号は必須事項となります。必ずご記入下さい。

※拠点病院以外からのご依頼は「担当医」欄に、ご施設名をカナで記入下さい。  
また、事前に㈱LSIメディエンス:東京第2営業所へご連絡ください。  
TEL: 042-589-2411

検体回収のご連絡⇒【FAX】03-5375-9216(検体回収専用)

※「ご施設名」及び依頼書右上に記載されております「施設コード」の記載を確認の上、送信下さい。  
【問い合わせ先】株式会社LSIメディエンス:東京第2営業所 TEL: 042-589-2411

# P32delの報告レポート例

## HCV NS5A領域アミノ酸配列解析

```

05200510 1:SGSWLRDVWD WICTVLADFK TWLQ1SXLLPR 30
05200510 31:2X3XGVPFLSCQ RGYKGVWRGD GIMHTTC4XCG 60
05200510 61:AQITGHVKNG SMRIVGPKTC SNTWHGT4FPI 90
05200510 91:NAYTTGPCTP SPAPNYSRAL WRVAAEEYVE 120
    
```

### 薬剤耐性関連アミノ酸変異

X1: K/R  
X2: L/F  
X3: del  
X4: A/T

L23	Q24	L28	R30	L31	<b>P32</b>
-	-	-	-	L/F	del
F37	Q54	P58	Q62	A92	Y93
L	H	A/T	-	-	-

## HCV NS3領域アミノ酸配列解析

```

05200510 1:APITAYSQQT RGLLGCI1XTS LTGRDRNQVE 30
05200510 31:GEVQVVSTAT QSFLATC2XNG VCWTV3XHGAG 60
05200510 61:XKTLAGPKGP ITQMYTNVD4X5 DLVGWQAPPG 90
05200510 91:ARSMT4PCTCG SSDLYLVTRH ADVIPVRRRG 120
05200510 121:DSRGSLLSPR PVSYLK5GSSG GPLLCPSGHV 150
05200510 151:VGIFRAAVCT RG6XAKAV7X8FV PVESMETTXR 180
05200510 181:S 181
    
```

### 薬剤耐性関連アミノ酸変異

X1: L/V  
X2: L/V  
X3: F/Y  
X4: S/T  
X5: Q/L  
X6: L/V  
X7: D/E/V  
X8: M/V

V36	F43	T54	V55	N77	Q80
-	-	-	-	-	Q/L
S122	R155	A156	D168	V170	/
-	-	-	D/E/V	-	/

検査責任者 卜

# 謝辞

## ● 全国都道府県肝疾患診療連携拠点病院・関 連施設

愛知医科大学  
石巻赤十字病院  
大分大学  
岡山赤十字病院  
関西医科大学滝井病院  
京都第二赤十字病院  
埼玉医科大学  
自治医科大学  
市立砺波総合病院  
高松赤十字病院  
徳島大学  
富山赤十字病院  
名古屋第二赤十字病院  
浜松医科大学  
弘前大学  
福山市民病院  
松山赤十字病院  
山形大学  
琉球大学

秋田赤十字病院  
伊勢赤十字病院  
大阪赤十字病院  
香川県立中央病院  
北里大学  
熊本大学  
佐賀大学  
島根大学  
信州大学  
東海大学  
獨協医科大学  
長崎医療センター  
那須赤十字病院  
日立総合病院  
広島赤十字病院  
藤田保健衛生大学  
三重大学  
山口大学

旭川医科大学  
岩手医科大学  
大津赤十字病院  
鹿児島大学病院  
京都第一赤十字病院  
久留米大学  
札幌医科大学  
順天堂大学静岡病院  
聖マリアンナ医科大学  
東北大学  
鳥取大学  
名古屋市立大学  
成田赤十字病院  
姫路赤十字病院  
福井県済生会病院  
北海道大学  
宮崎大学  
山梨大学

旭川赤十字病院  
愛媛大学  
岡山大学  
唐津赤十字病院  
京都大学  
群馬大学  
札幌緑愛病院  
湘南藤沢徳洲会病院  
高槻赤十字病院  
東京医大茨城医療センター  
鳥取赤十字病院  
名古屋大学  
新潟大学  
兵庫医科大学  
福島県立医科大学  
松江赤十字病院  
武蔵野赤十字病院  
横浜市大市民総合医療センター