

C型肝炎の最新治療

全国におけるDAA failure例の
耐性変異と再治療について

泉 並木

武蔵野赤十字病院消化器科

COI 開示

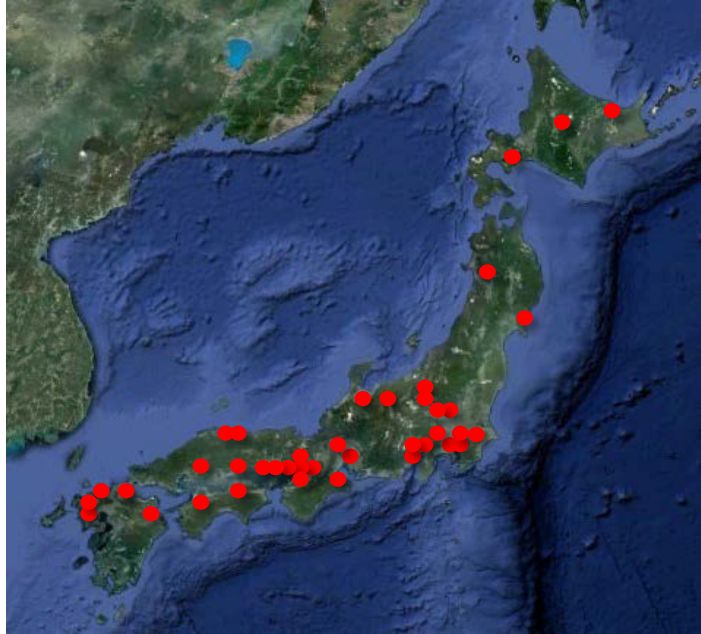
発表者名（全員）：泉 並木

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----------------------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | Gilead, AbbVie, MSD, |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄付講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

全国赤十字病院 肝疾患ネットワーク

抗ウイルス療法 登録5,201例



DAA Regimen	登録例数
ダクラタスビル+アスナプレビル	1,136例 京都第一赤十字病院 木村浩之*1
ソホスブビル+RBV	1,127例 石巻赤十字病院 赤羽武弘*2
レジパスビル/ソホスブビル	1,601例 広島赤十字・原爆病院 辻 恵二*3
オムビタスビル/パリタプレビル	400例 武蔵野赤十字病院 板倉 潤
エルバスビル+グラゾプレビル	253例 松山赤十字病院 上甲康二
グレカプレビル/ピブレンタスビル	684例 武蔵野赤十字病院 事務局

伊勢赤十字病院
伊達赤十字病院
京都第一赤十字病院
原町赤十字病院
松江赤十字病院
盛岡赤十字病院
大阪赤十字病院
和歌山医療センター
姫路赤十字病院
北見赤十字病院

さいたま赤十字病院
浦河赤十字病院
京都第二赤十字病院
広島赤十字・原爆病院
松山赤十字病院
静岡赤十字病院
大森赤十字病院
長野赤十字病院
富山赤十字病院
名古屋第一赤十字病院

相模原赤十字病院
横浜みなと赤十字病院
金沢赤十字病院
高松赤十字病院
深谷赤十字病院
石巻赤十字病院
大津赤十字病院
鳥取赤十字病院
福岡赤十字病院
長崎原爆諫早病院

那須赤十字病院
岡山赤十字病院
釧路赤十字病院
高槻赤十字病院
神戸赤十字病院
前橋赤十字病院
大分赤十字病院
唐津赤十字病院
長崎原爆病院
名古屋第二赤十字病院

旭川赤十字病院
岐阜赤十字病院
栗山赤十字病院
秋田赤十字病院
秦野赤十字病院
足利赤十字病院
長岡赤十字病院
日赤医療センター
八戸赤十字病院
長浜赤十字病院
武蔵野赤十字病院

*1 Fujii, Kimura, Kurosaki, Izumi et al. Hepatology Research 2018

*2 Akahane, Kurosaki, Izumi et al Hepatology Research 2018

*3 Tsuji, Kurosaki, Mori, Izumi et al. J Gastroenterology 2018

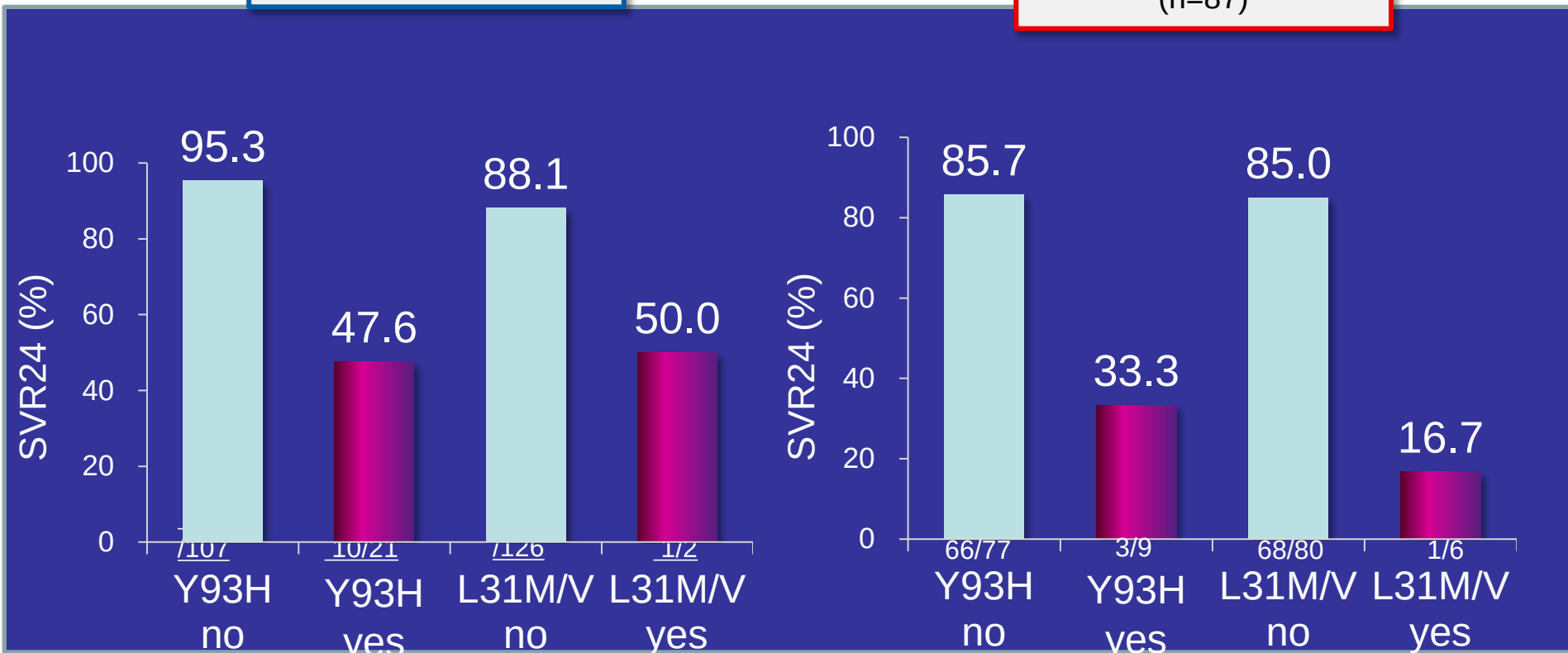


治療前NS5A阻害薬の耐性変異とSVR率 ダクラタスビル+アスナプレビル治療

n=38: L31M/V または Y93H 単独変異

IFN 不耐用 /不適格
(n=135)

前治療無効
(n=87)



Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091

NS5A阻害薬RAS DAA初回治療前 ゲノタイプ1型

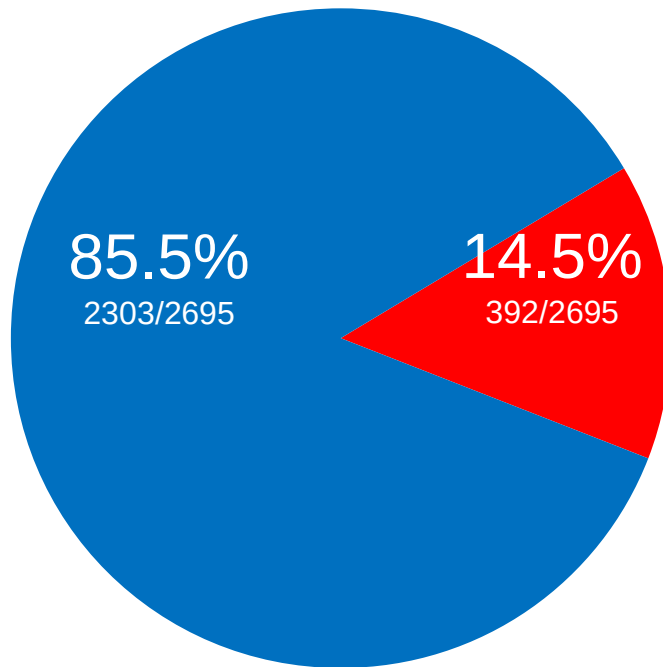
全国赤十字病院 (JRC) 共同研究 n=2,695



Y93

NS5A RAS無

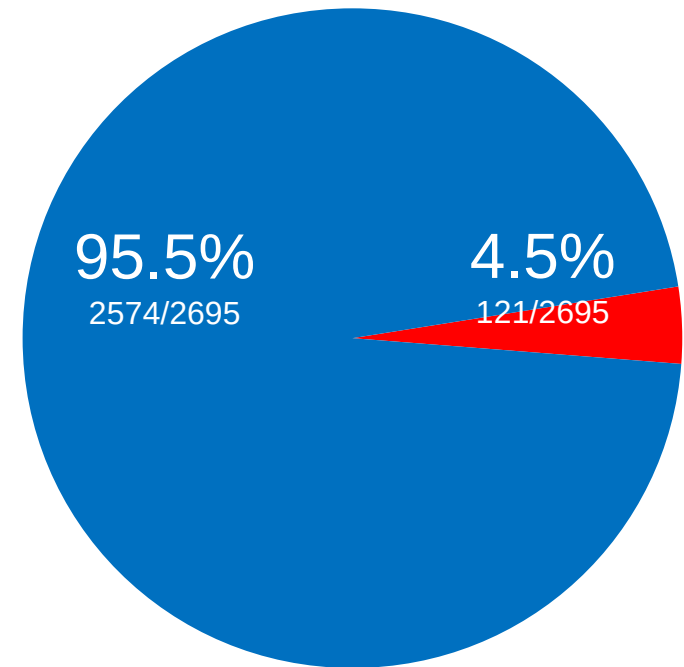
NS5A RAS有



L31

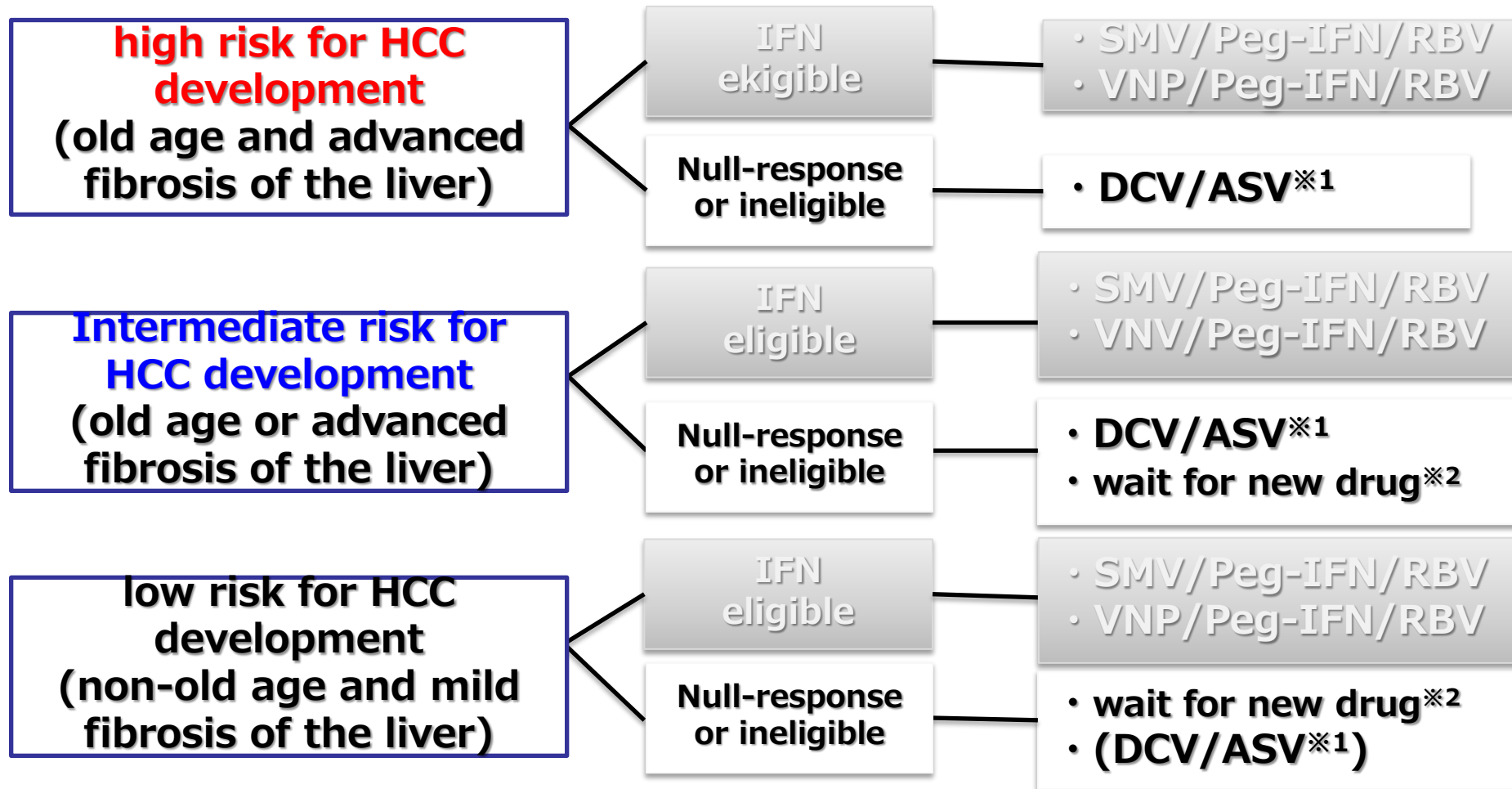
NS5A RAS無

NS5A RAS 有



- 直接塩基配列決定法による2,695例の解析
- Y93のRAS頻度 14.5%, L31 RASの頻度 4.5%

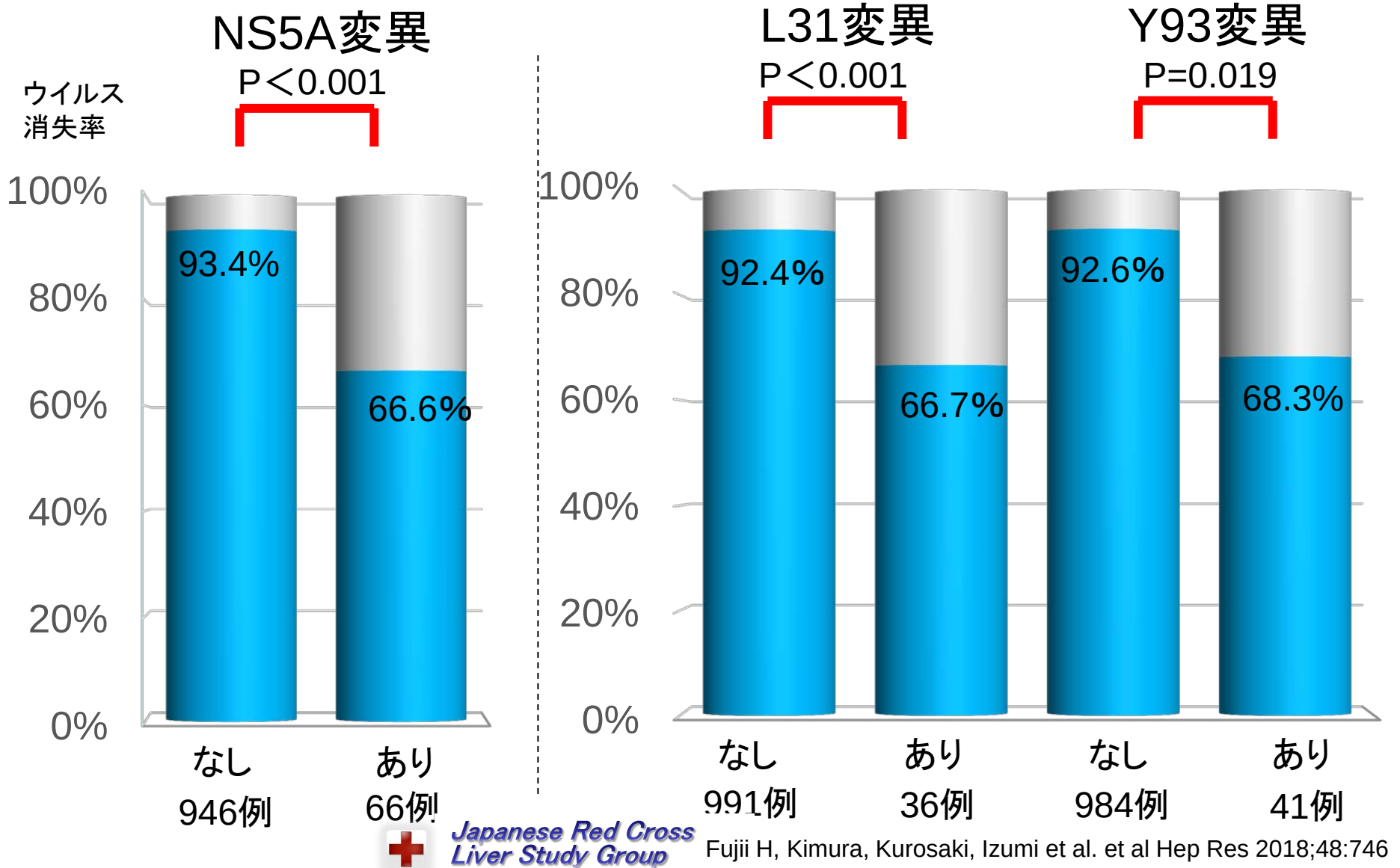
JSH Guideline for genotype 1b with high HCVRNA <naive> in 2014



※1 : Y93H/L31 resistant substitutions should be evaluated before treating with DCV/ASV.

※2 : To the patients with elevated ALT should be treated by maintenance Peg-IFN(IFN)

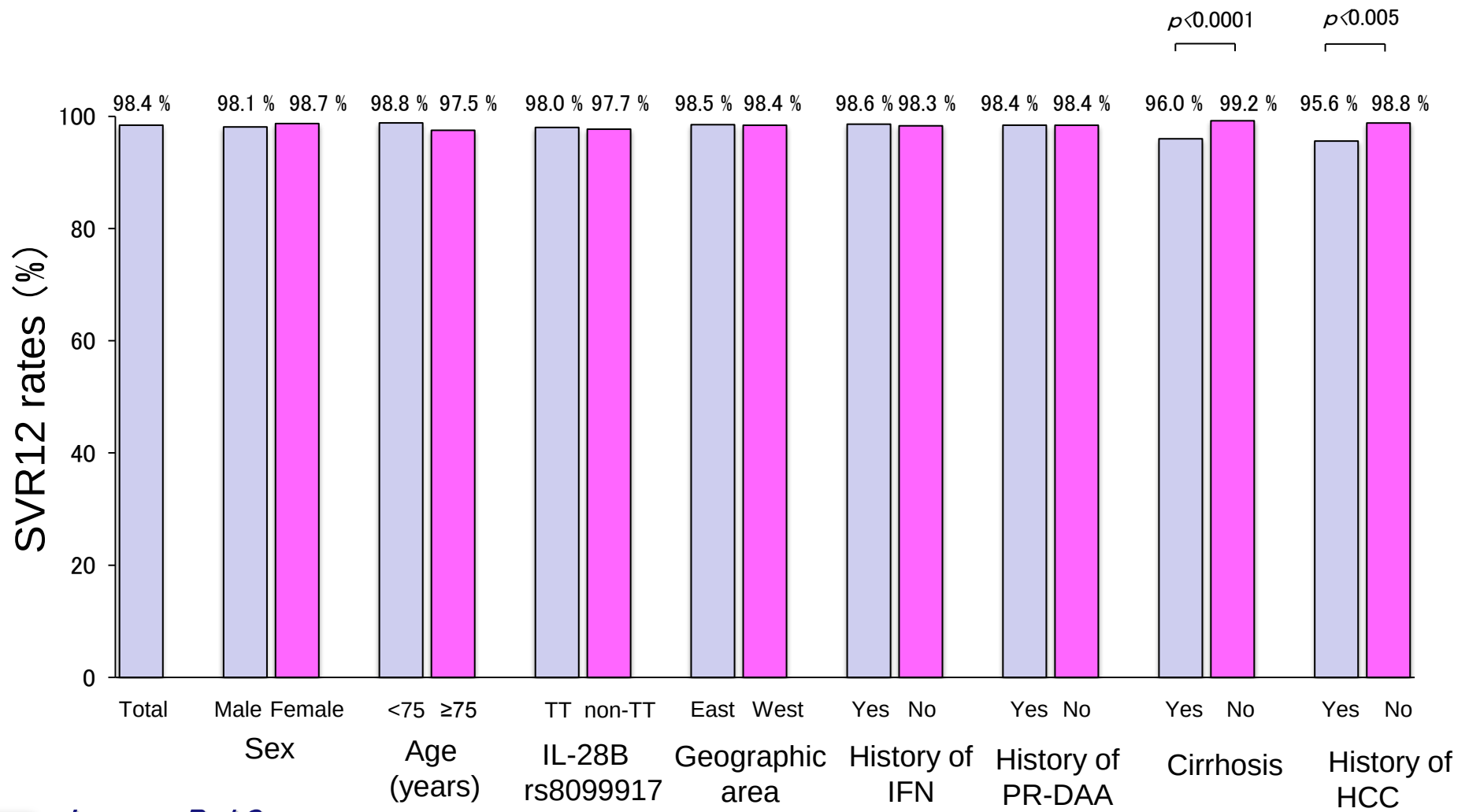
1型C型肝炎に対するダクラタビル+アスナプレビル24週間治療 NS5A耐性変異の有無別 SVR24(全国赤十字病院 1,012例)



全国赤十字病院

G1に対するLDV・SOF 背景因子別のSVR

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

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

No

診断書を作成する医師

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

連携

肝炎等克服実用化研究事業(泉班)

連携

上記意見書の返信

診断書を作成する医師

薬剤耐性変異の結果を報告

(意見書の添付の有無を問わず、助成の申請は可能)

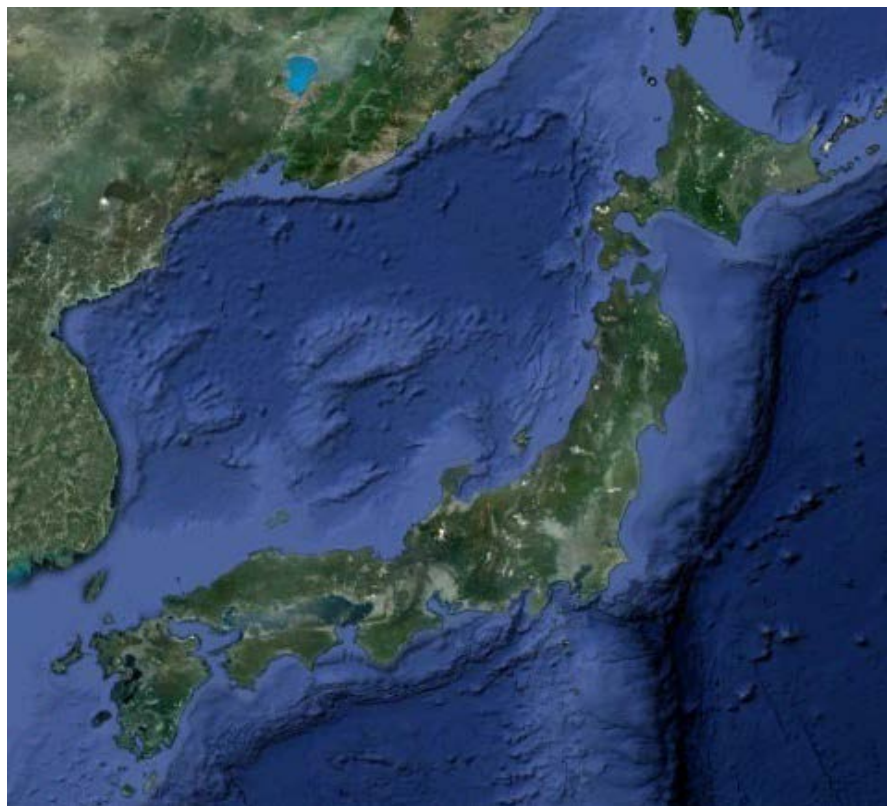
申請者

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



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

GT1



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)

GT2



May



Sep



Nov



Feb



?

NS3

PTV/r

GLE

NS5A

OBV

PIB

LDV

VEL

NS5B

SOF

SOF

SOF

RBV

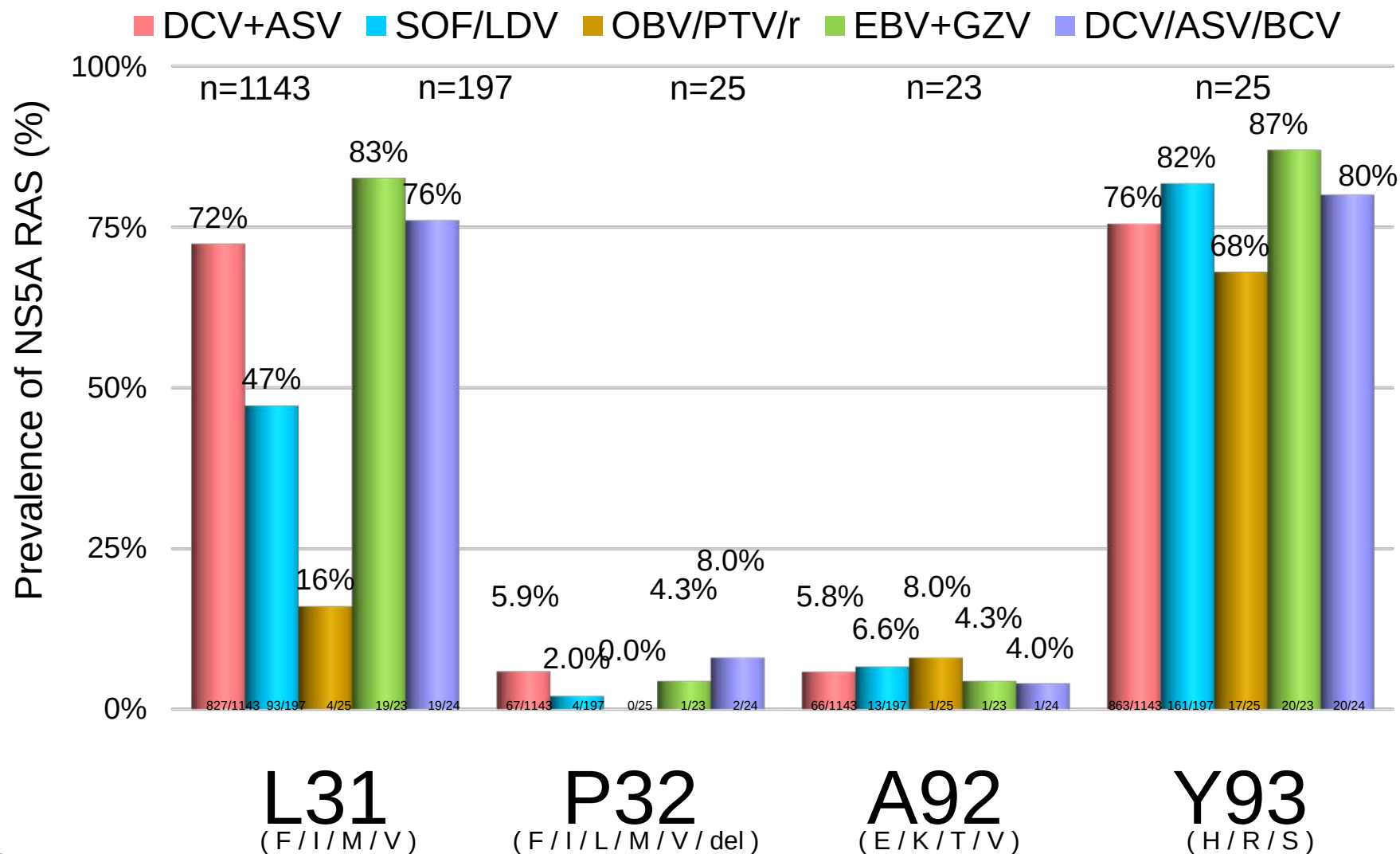
RBV

RBV

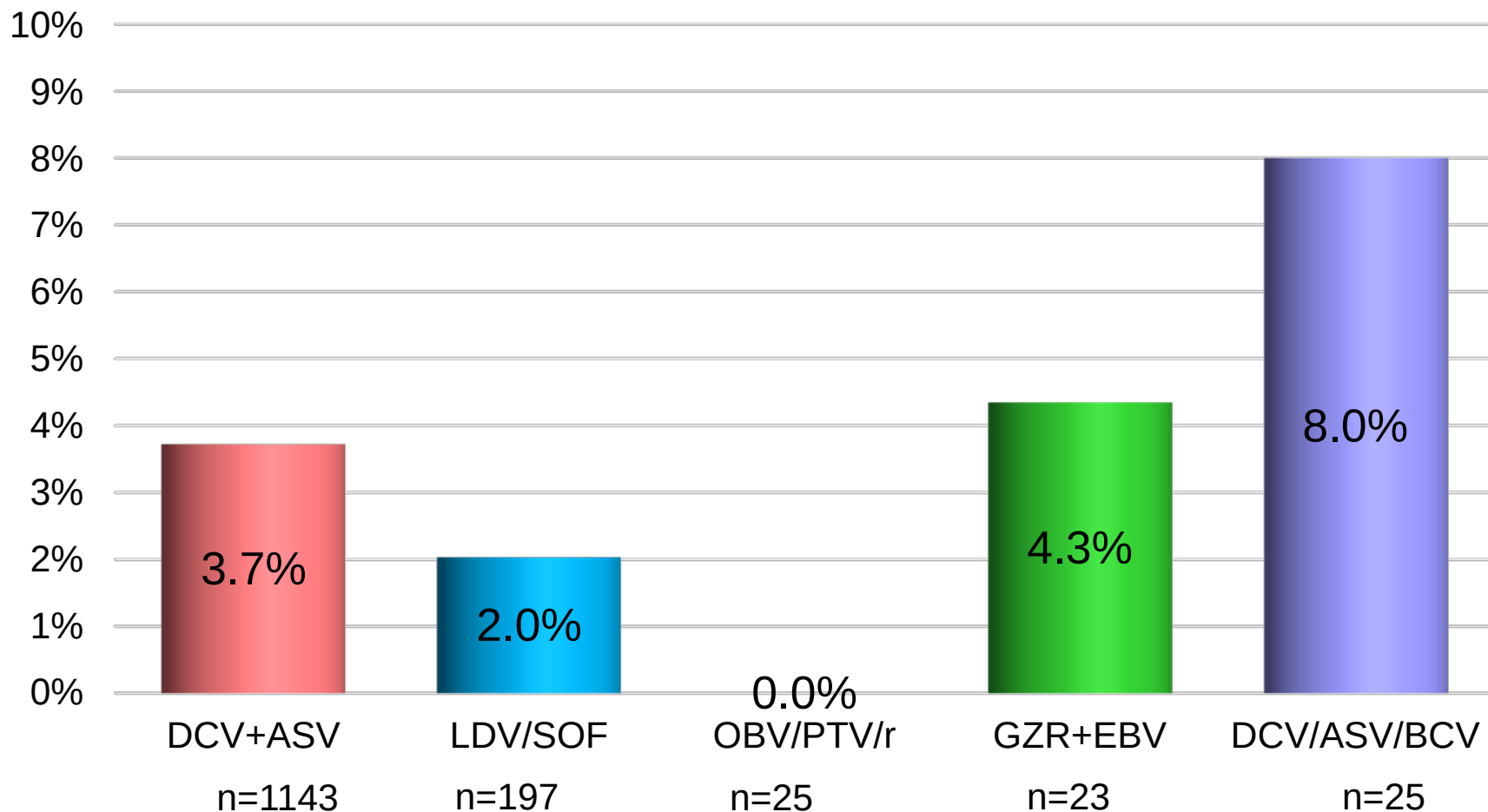
(RBV)



Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS5A耐性変異頻度



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



DAA未治療例には存在しない

NS5A P32del, A92Kのウイルス学的特徴

NS3 RAS

NS5A RAS

D168	Q24	L28	R30	L31	P32	Q54	A92	Y93
D/A/N/T	K	M	H/Q	-	-	-	E/K/T	H
D/E	K/R	M	H/Q	F/I	-	-	E/K/T	-
E	-	-	-	V	-	H	E/K	-
E	K	M	H/Q	-	-	-	E/K/Q	-
E	-	-	-	-	-	H	K	-
D/V	-	-	L/Q	-	-	-	K	-
E	-	-	L/Q	-	-	H	K	-
E	-	-	Q	-	-	-	K	-
D/V	-	-	Q	-	-	H	K	-
-	K	M	Q	-	-	-	K	-
-	K	T	Q	-	-	H	K	-
D/E	E	-	L	-	-	H	K	-
E	K	M/T	Q	V	-	-	K	-
T	-	-	Q	V	-	H	K	-
E	-	-	-	V	-	H	K	-
-	K/R	M	Q	-	解析不能	L	K/T	-
D/V	-	-	-	-	del	Q/H	-	-
E	-	-	-	F	del	-	-	-
-	-	L/M	-	-	del	-	-	-
-	R	-	Q	-	del	-	-	-
-	-	-	-	F	del	-	-	-
D/V	-	-	-	F	del	H	-	-
E	-	-	-	-	del	-	-	-
-	-	-	-	-	del	H	-	-
A	-	-	-	-	del	L	-	-
E	-	-	-	-	del	-	-	-
-	-	-	-	F	del	-	-	-
-	-	-	-	F	del	H	-	-
-	-	-	-	F	del	-	-	-
-	-	-	-	F	del	-	-	-
E	-	-	-	F	del	-	-	-
D/E	-	-	-	F	del	H	-	-
-	-	-	-	V	del	H	-	-

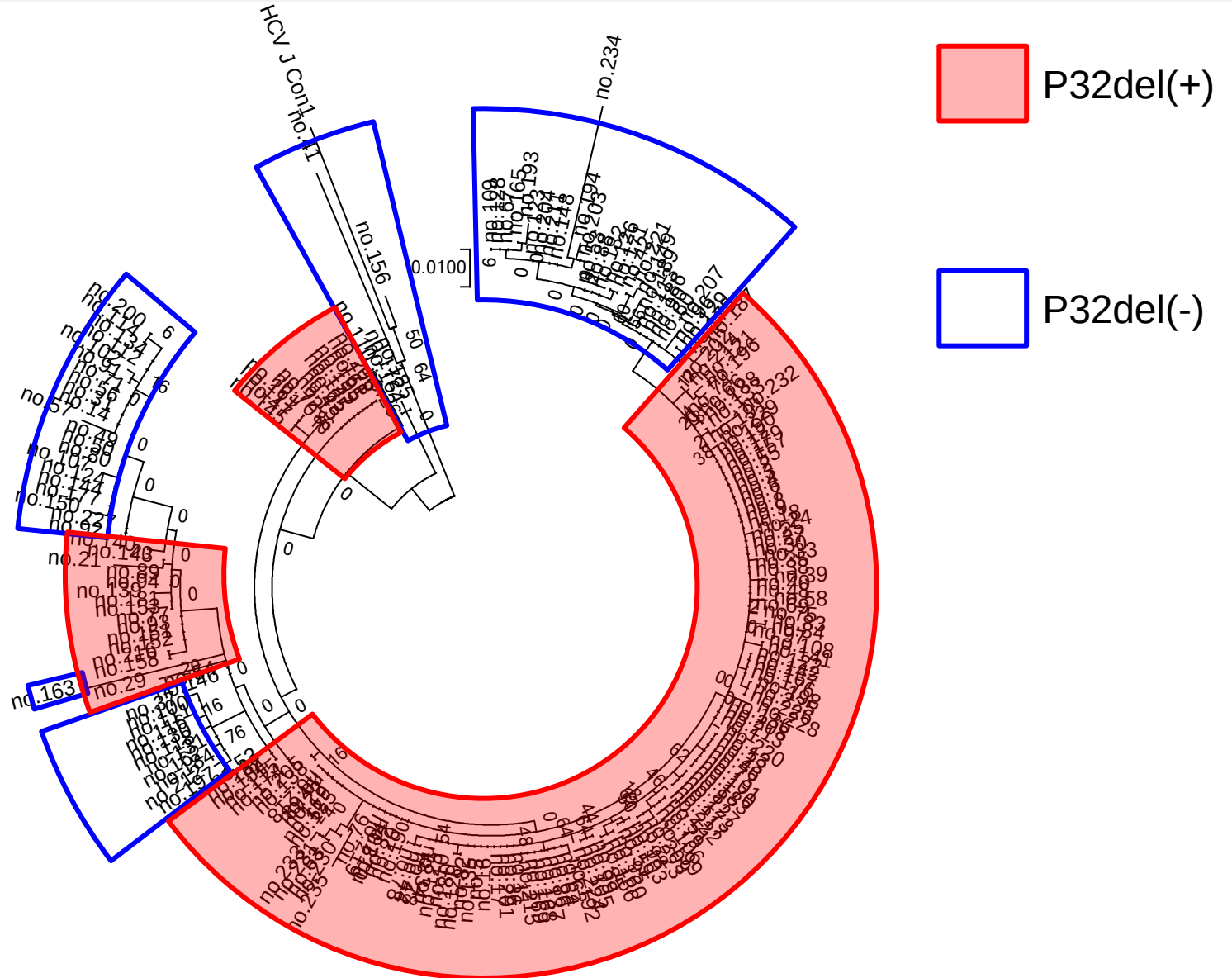
Failure (deep sequencing)

83.89%	10.64%
--------	--------

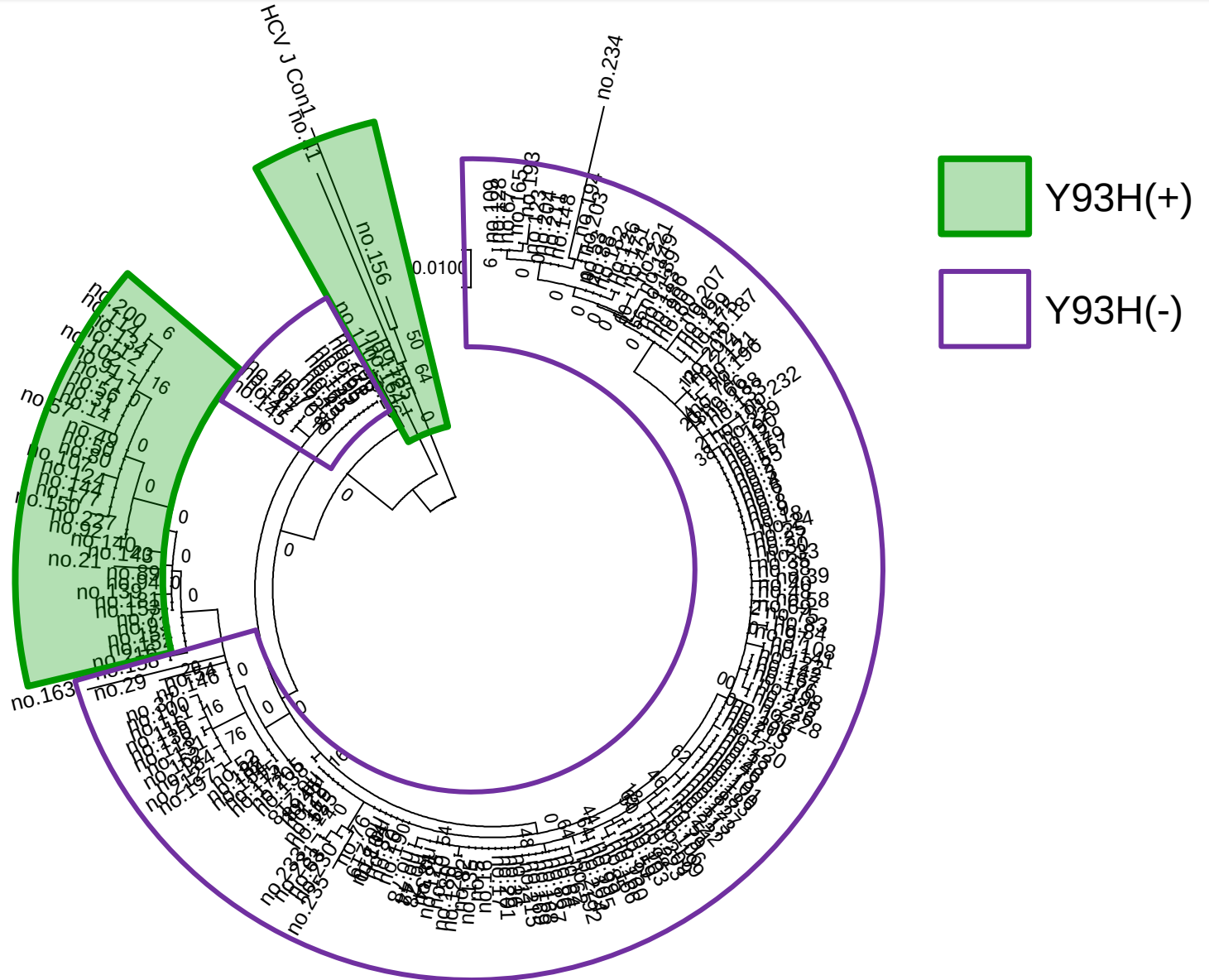
Mutated substitutions
White 0% → 100% red

P32del	Y93H	P32del & Y93H
83.89%	10.64%	3.59%

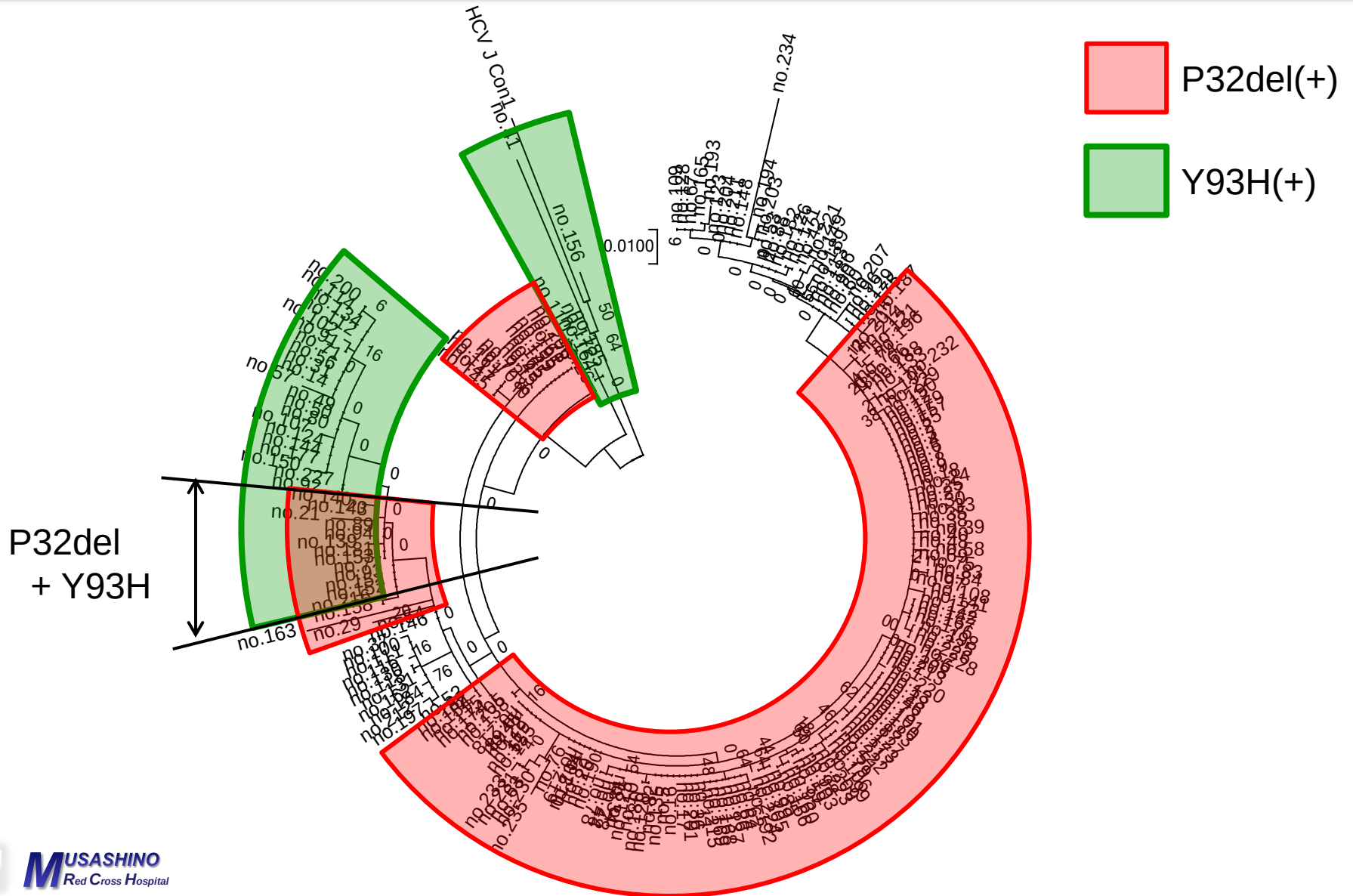
Phylogenetic analysis of HCV sequence in P32del case



Phylogenetic analysis of HCV sequence in P32del case



Phylogenetic analysis of HCV sequence in P32del case



Genotype 1b NS5A変異と耐性強度

Fold Changes of EC50

Inhibitor and inhibitor class-specific amino acid positions	HCV GT	Amino acid substitution(s) leading to a change in inhibitor EC ₅₀ of ^b :		
		<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/E/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	L28E, 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

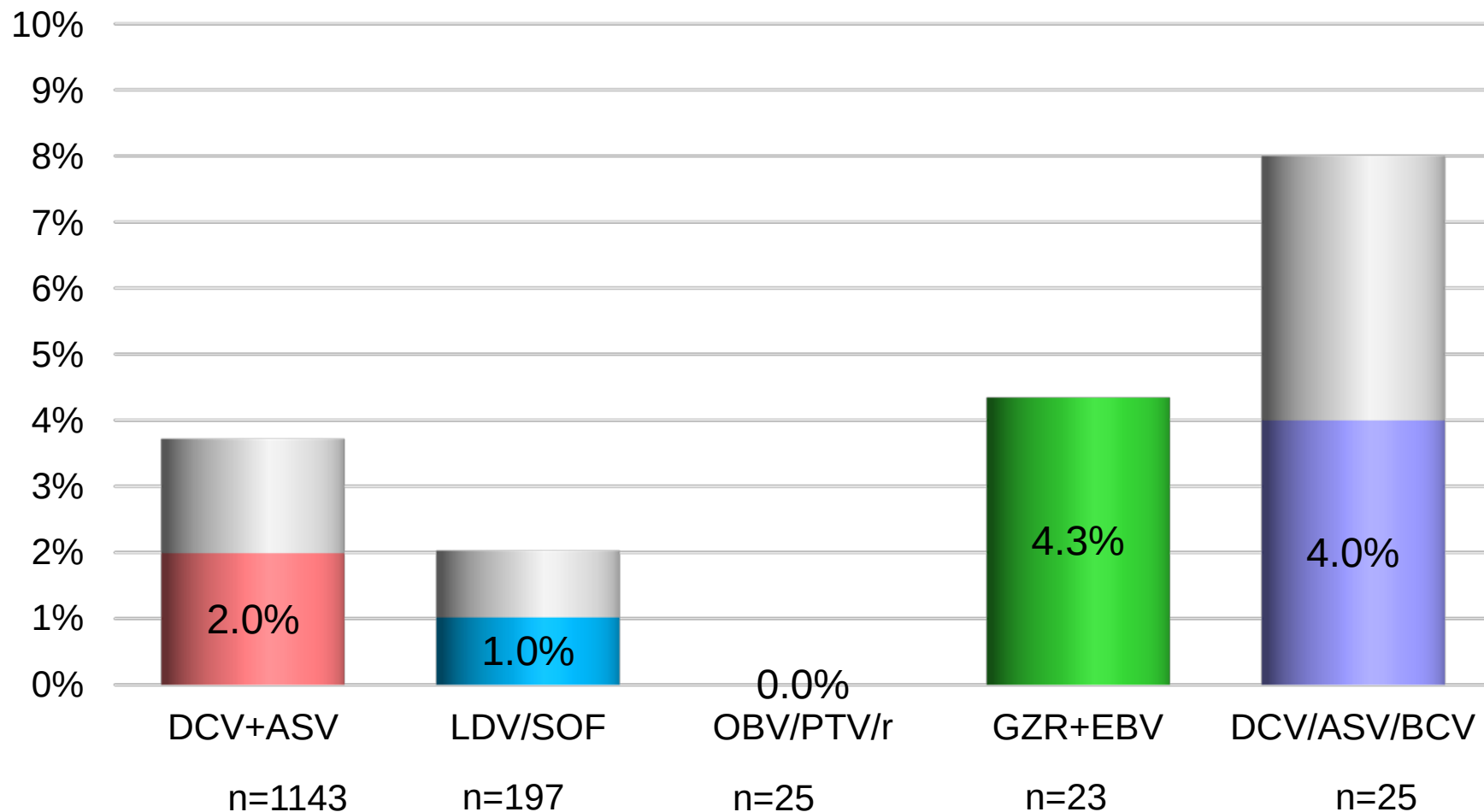
Genotype 1b NS5A P32del変異と耐性強度

Fold Changes of EC50

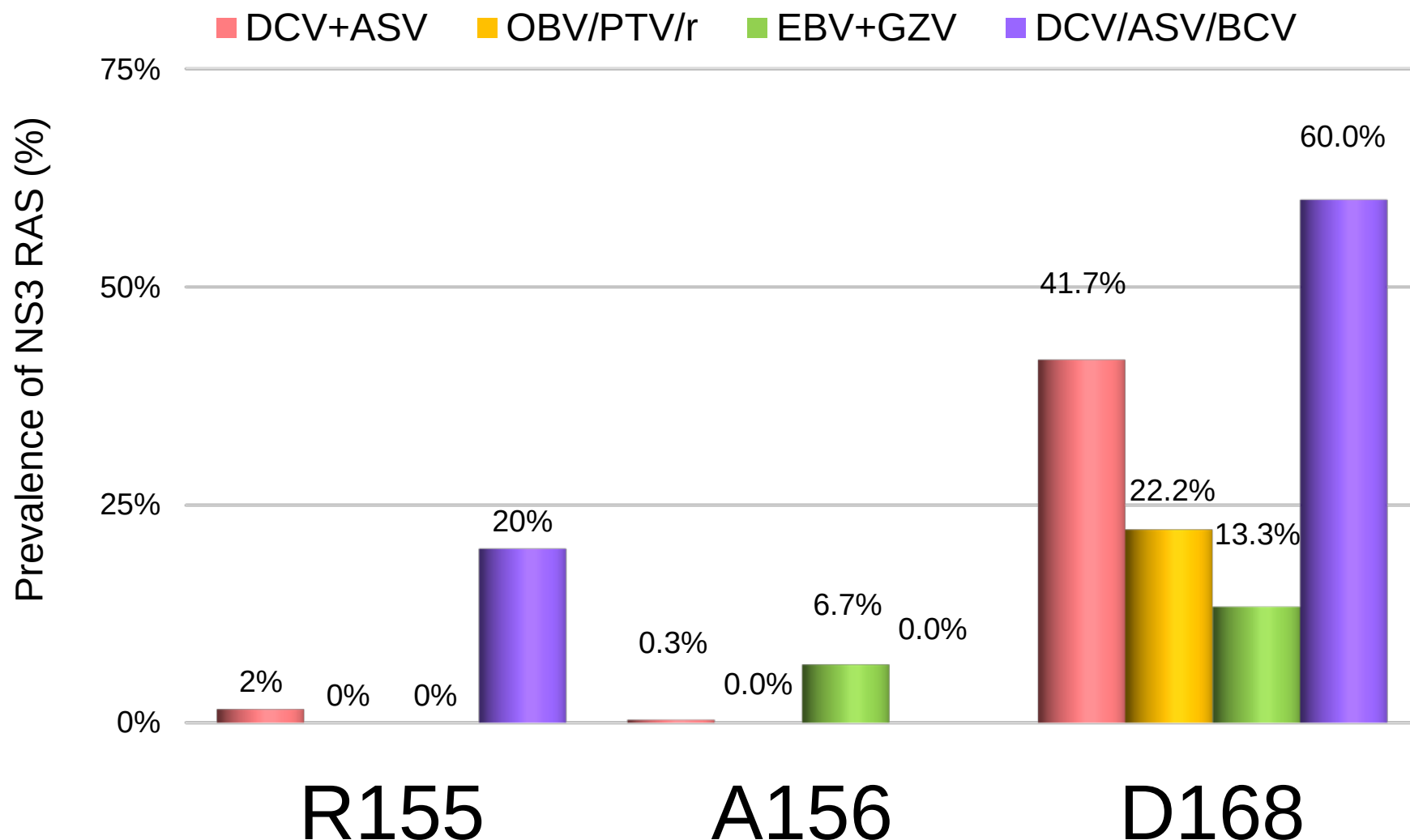
	P32del	L31F+P32del
Pibrentasvir	1,036	20,461
Ombitasvir	1,726,401	1,363,165
Daclatasvir	329,925	389,340
Elbasvir	115,281	100,594
Ledipasvir	528,271	452,479
Velpatasvir	40,875	62,944

Nation wide

Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS5A L31F・P32del同時検出頻度

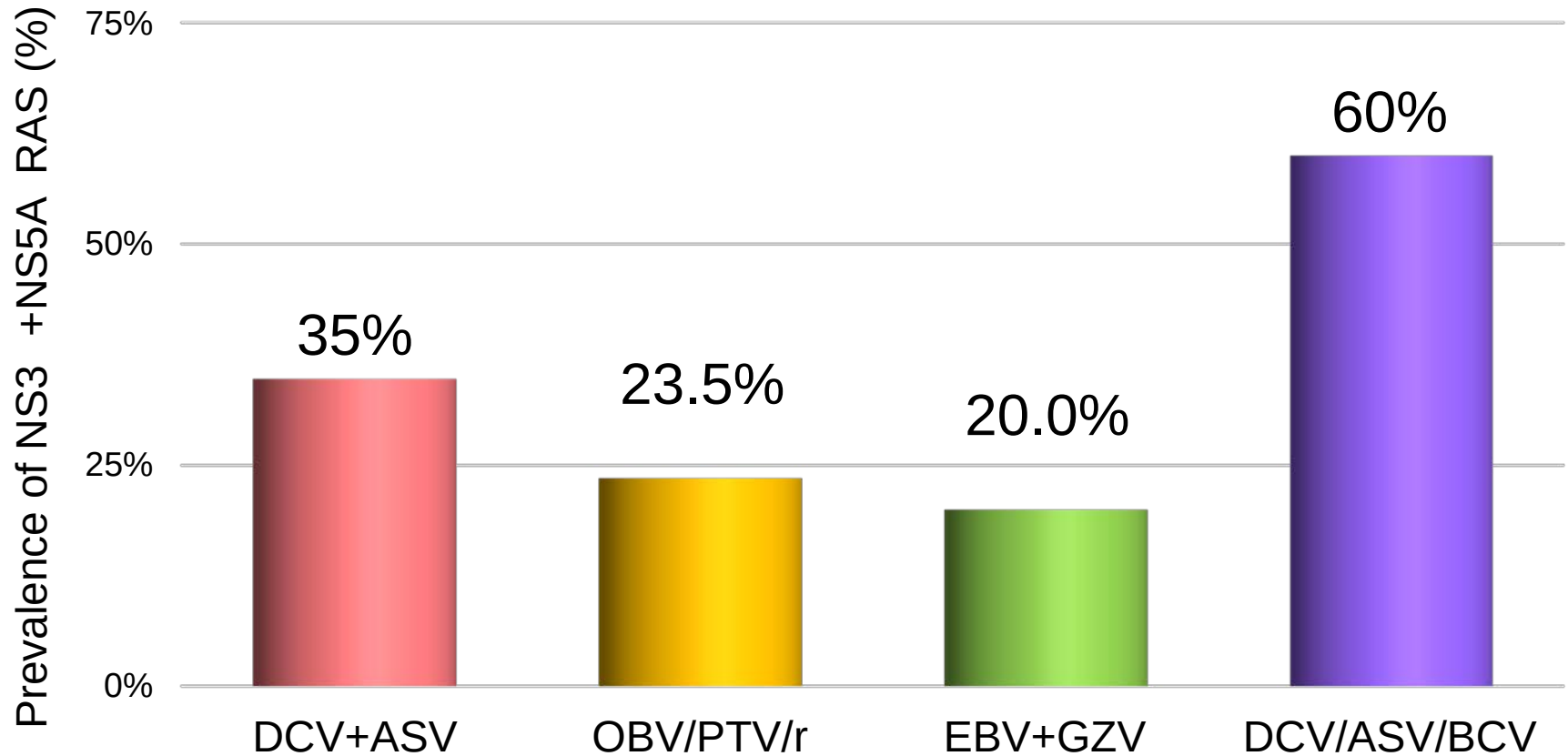


Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS3耐性変異頻度



Nation wide

Genotype 1b DAA治療不成功後 薬剤ごとのNS3+NS5A多重変異頻度

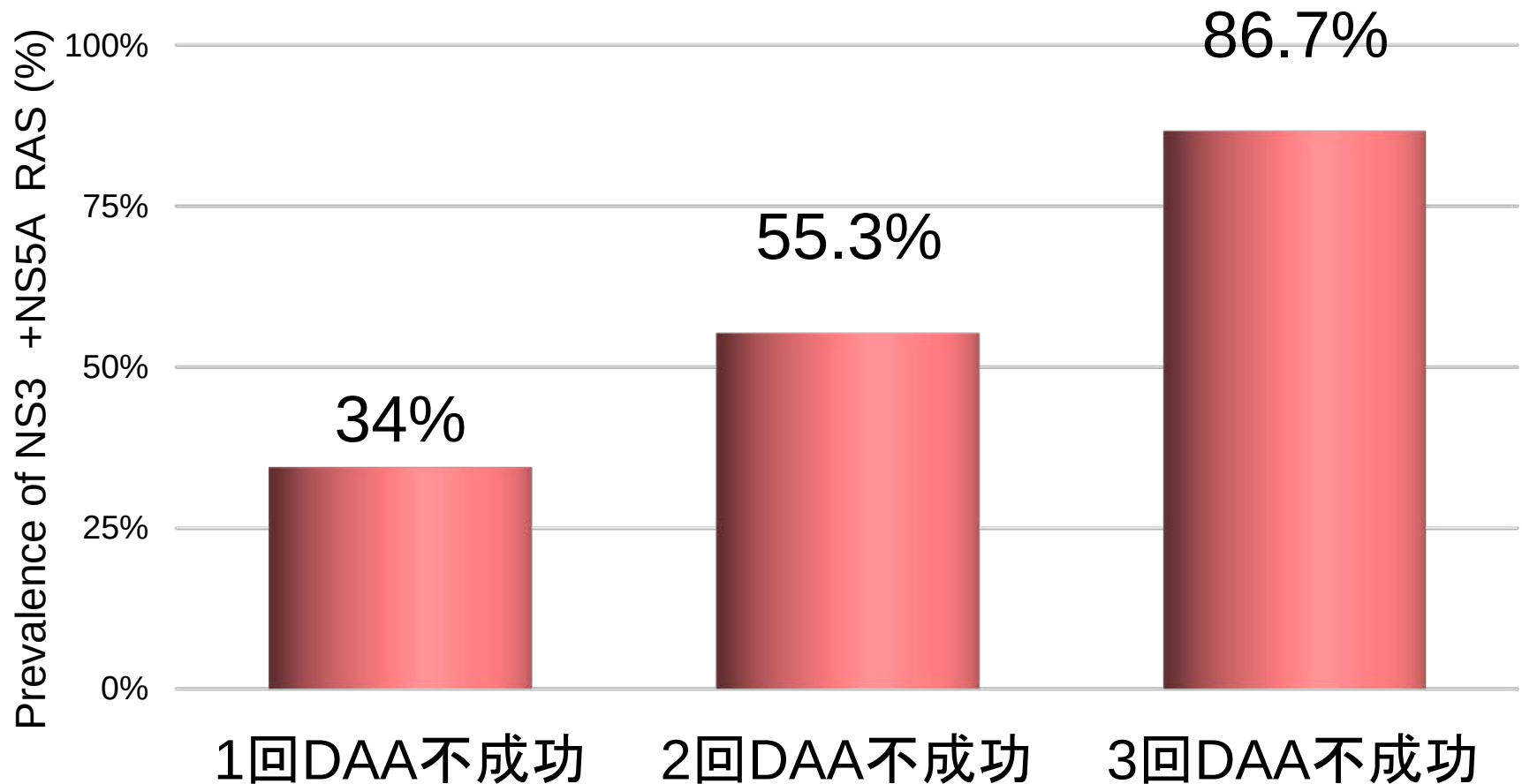


Genotype 1b DAA治療不成功後 耐性変異提出時の状況 全国拠点病院

	初回DAA治療不成功	2回目DAA治療 も不成功	3回目DAA治療 も不成功
DCV+ASV	1173例	114例 (9.7%)	20例 (1.5%)
LDV/SOF	175例	1例 (0.6%)	1例 (0.6%)
EBV+GZR	22例	1例 (4.8%)	
OBV/PTV/r	22例	0%	
DCV/ASV/BCV	11例	0%	

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



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%)

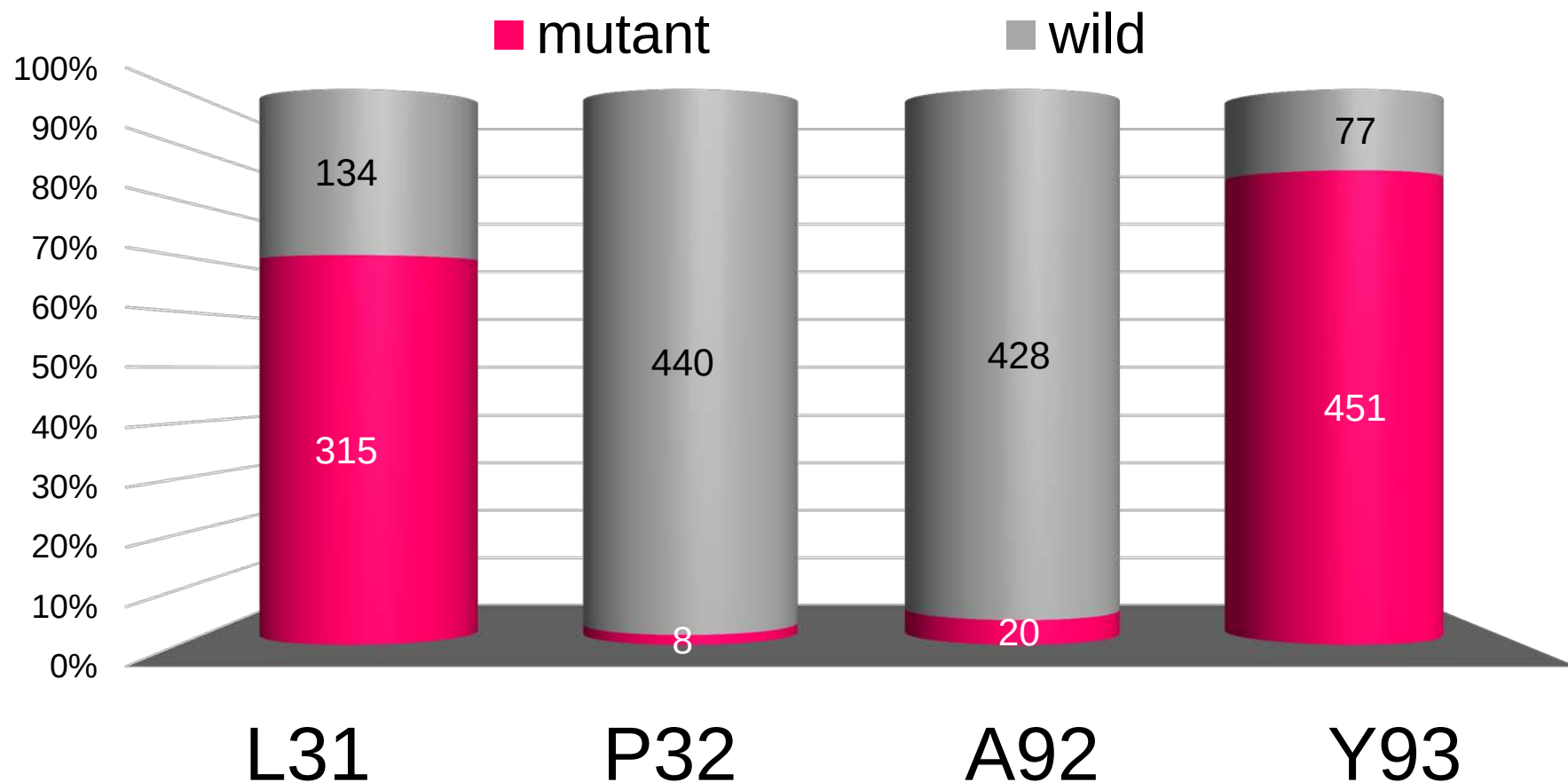
DAA薬剤使用歴

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

Nation wide

Genotype 1b GLE/PIB再治療 545例 全国拠点病院 NS5A耐性変異の頻度

耐性変異(中間解析)474例

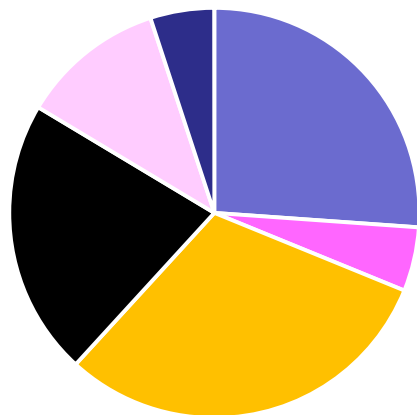


Genotype 1 GLE/PIB再治療545例 全国拠点病院 NS5A耐性変異の頻度 パターン別

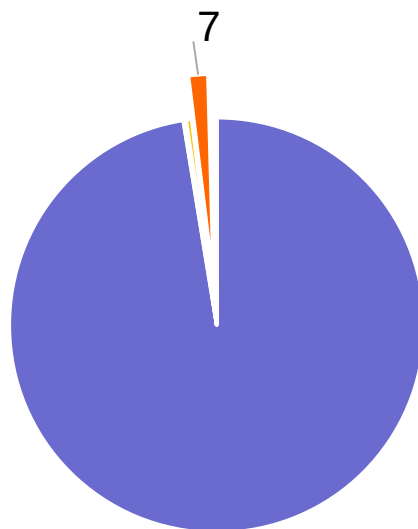
GP再治療例のうちP32delは7例

耐性変異(中間解析)474例

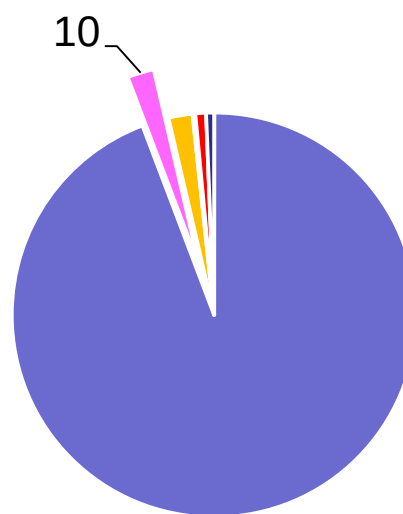
L31



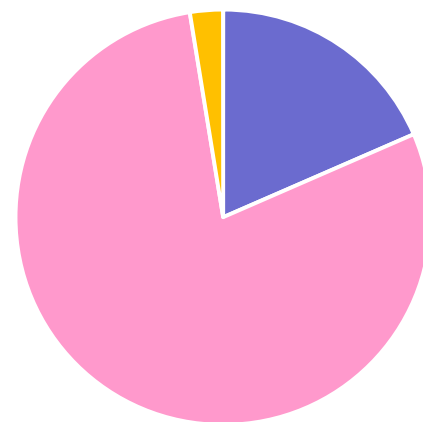
P32



A92



Y93



■ Wild
 ■ L31M
 ■ L31I
 ■ L31F
 ■ L31V
 ■ L31F

■ Wild
 ■ P32V
 ■ P32M
 ■ P32L
 ■ P32del
 ■ P32I

■ Wild
 ■ V
 ■ K
 ■ P

■ Wild
 ■ Others
 ■ Y93H

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

2014

2015

2016

2017

GT1

●
Sep

●
Sep

●
Nov

●
Nov

●
Feb

●
Nov

●
?

NS3

ASV

PTV/r

GZR

ASV

GLE

NS5A

DCV

OBV

EBR

DCV

PIB

VEL

NS5B

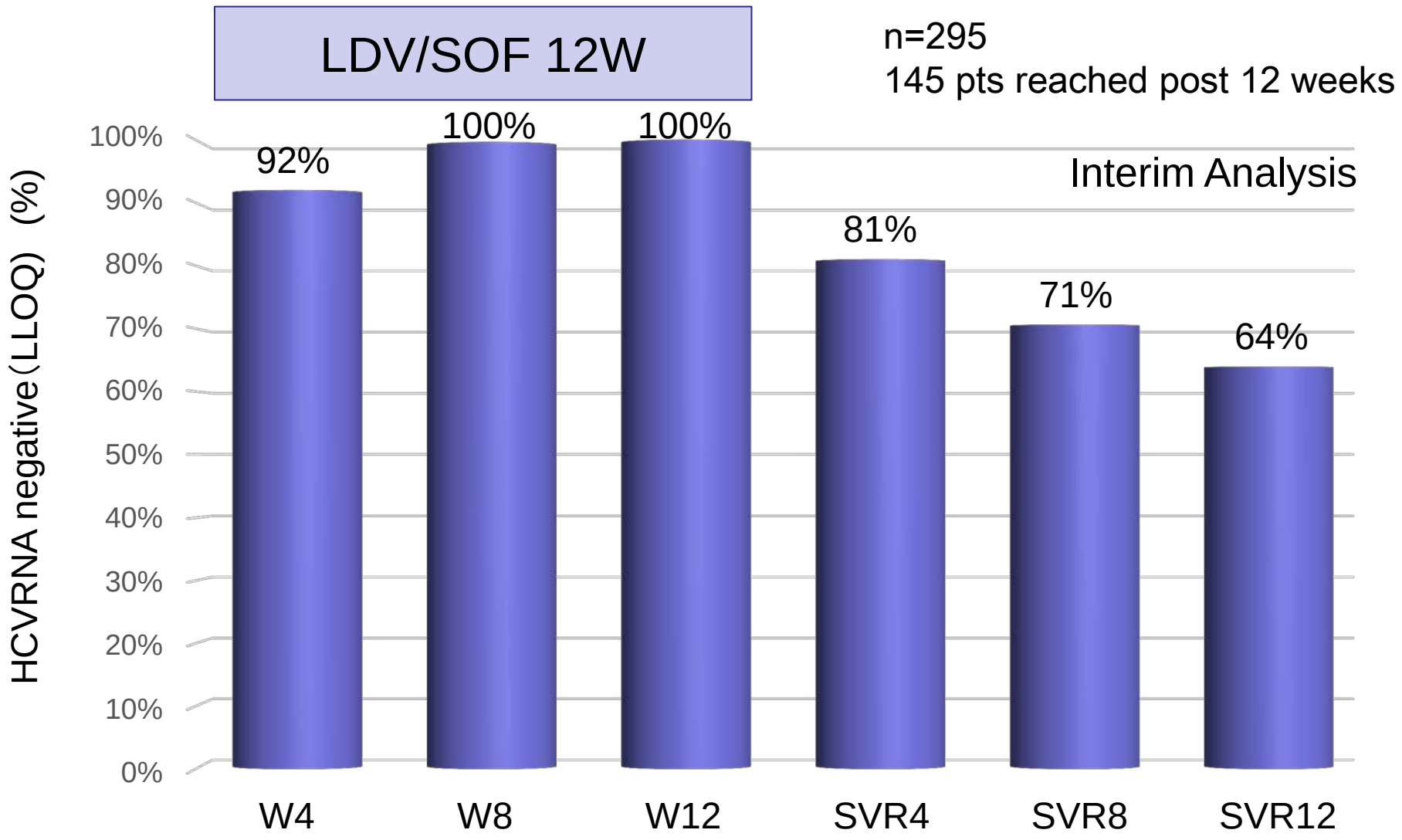
LDV
SOF

BEC

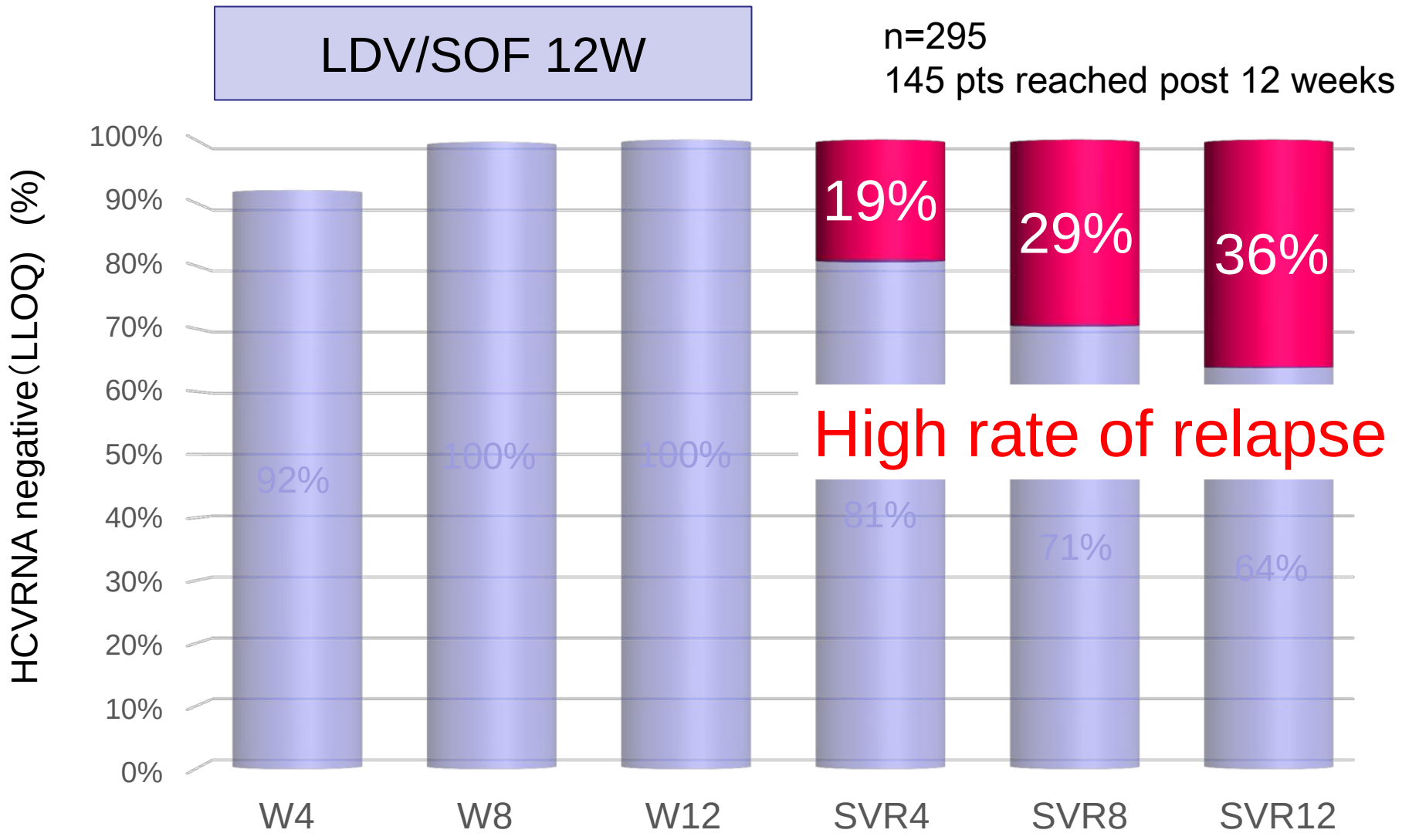
SOF

Re-Tx

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



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

2014

2015

2016

2017

2018

GT1

Sep

Sep

Nov

Nov

Feb

Nov

?

NS3

ASV

PTV/r

GZR

ASV

GLE

NS5A

DCV

LDV

OBV

EBR

DCV

PIB

VEL

NS5B

BEC

SOF

Re-Tx

100%

93%

90%

80%

70%

60%

50%

40%

30%

20%

10%

0%

28/30

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.



MUSASHINO
Red Cross Hospital

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

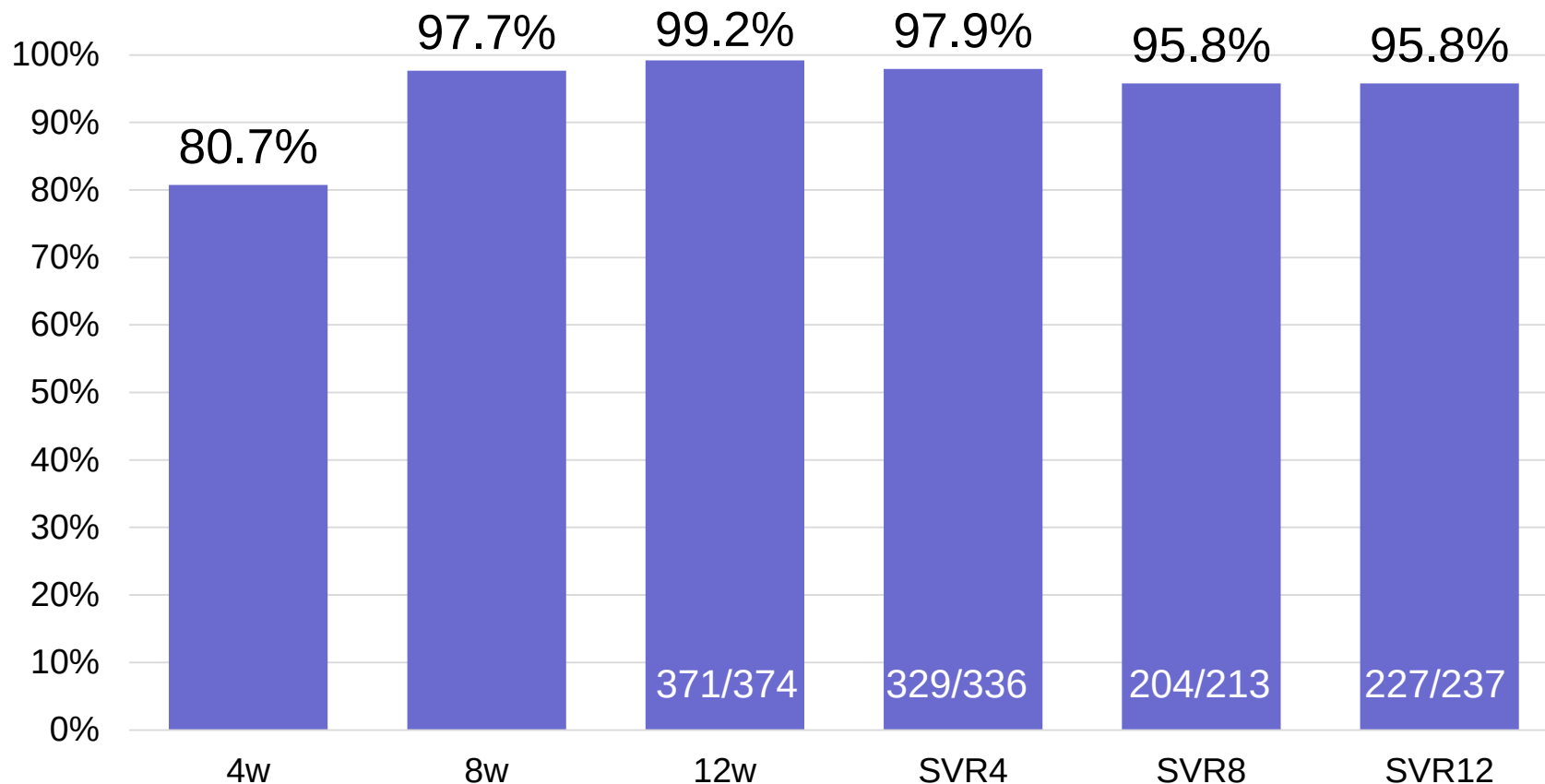
Case	Prior DAA	NS3変異		NS5A変異		
		168	31	32	92	93
1	OBV/PTV/r		wild			wild
2	OBV/PTV/r	wild	wild	wild	wild	Y/H
3	DCV+ASV	wild	wild	wild	wild	wild
4	DCV+ASV	wild	wild	wild	wild	H
5	DCV+ASV	wild	M	wild	wild	H
6	LDV/SOF	wild	M	wild	wild	H
7	DCV+ASV	wild	I/M/V	wild	wild	H
8	LDV/SOF	wild	I	wild	wild	H
9	DCV+ASV	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

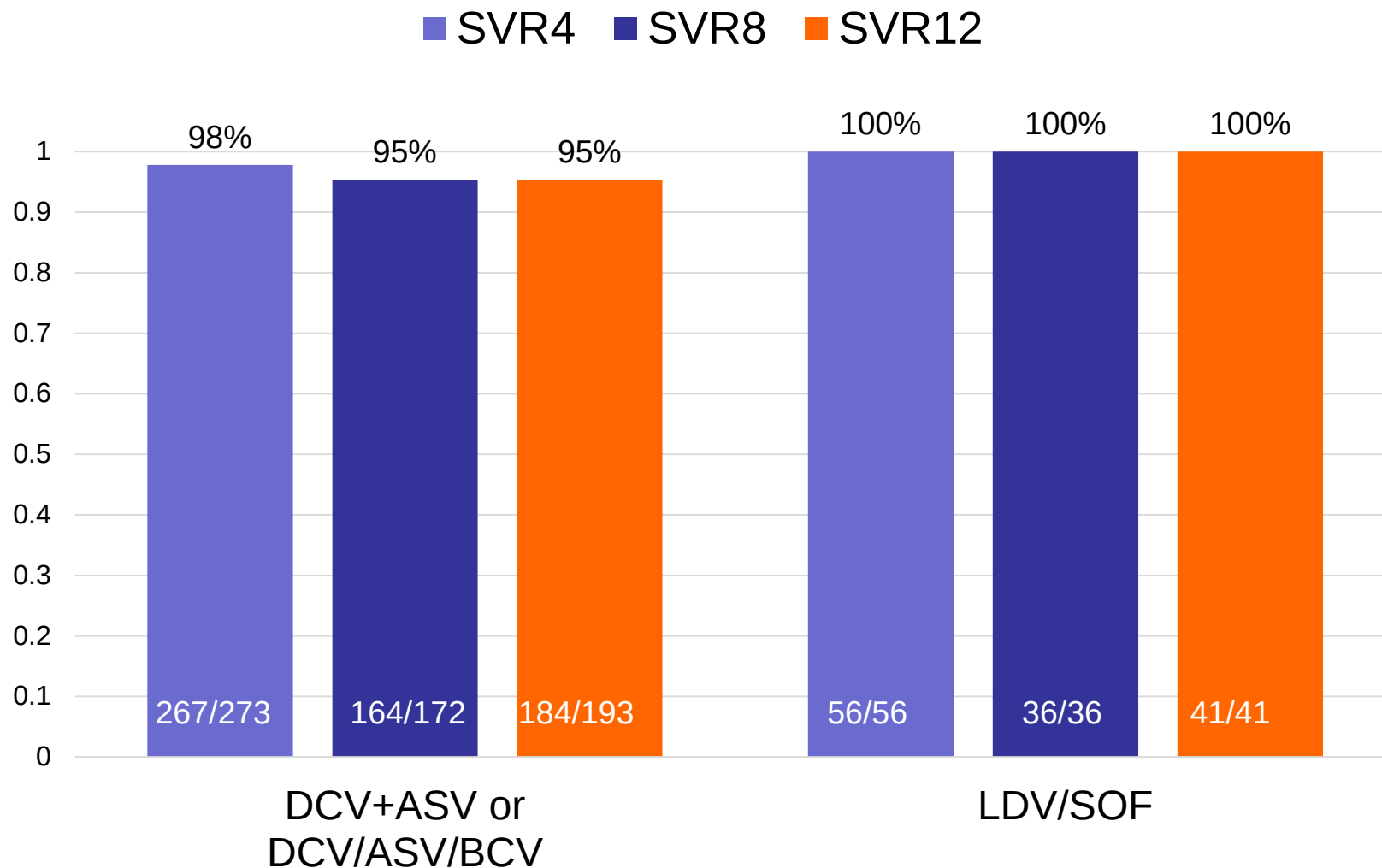
GLE/PIB 12W



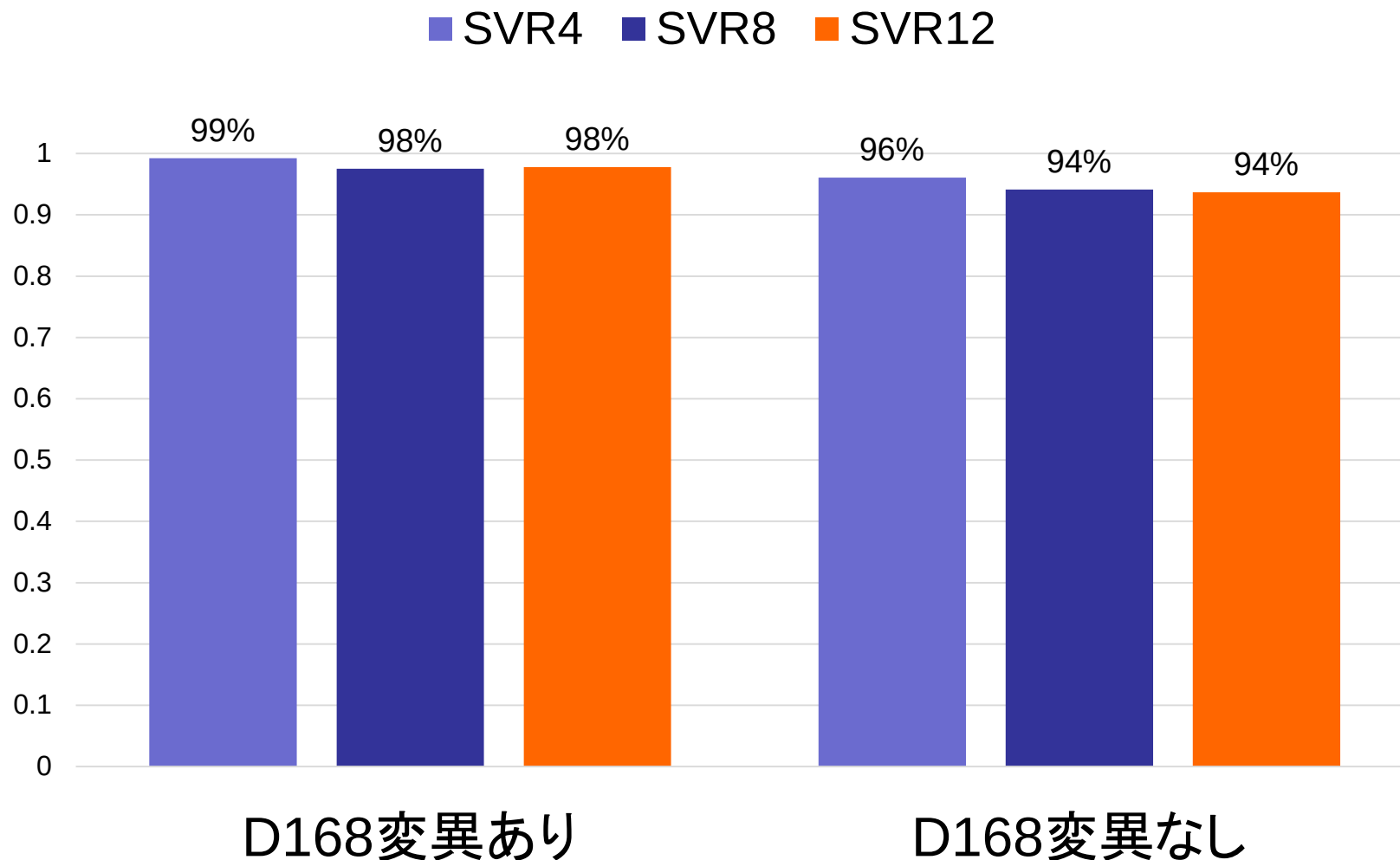
GLE/PIB再治療不成功の12例 全国拠点病院

	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

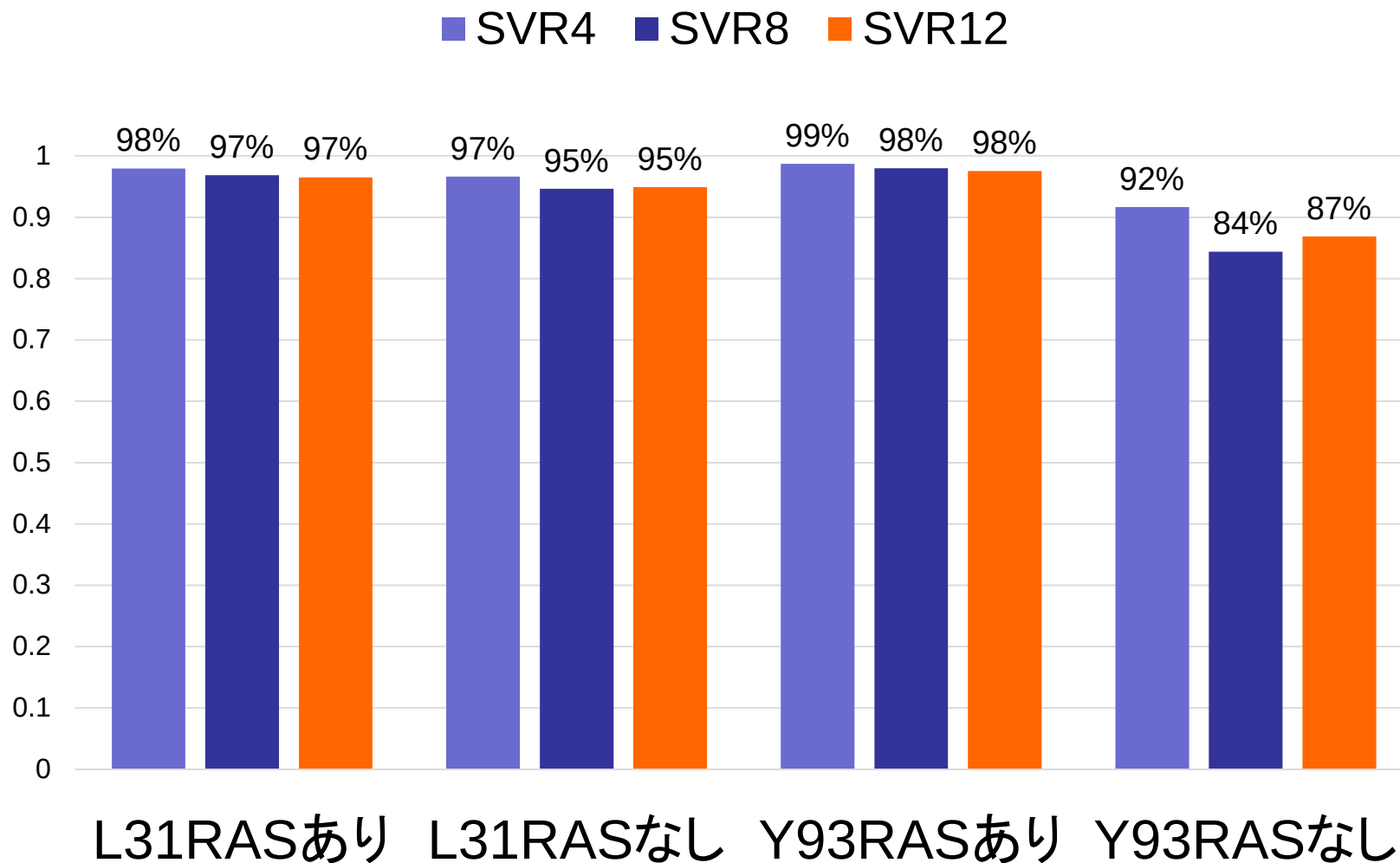
DAA治療歴と GLE/PIB再治療成績 全国拠点病院



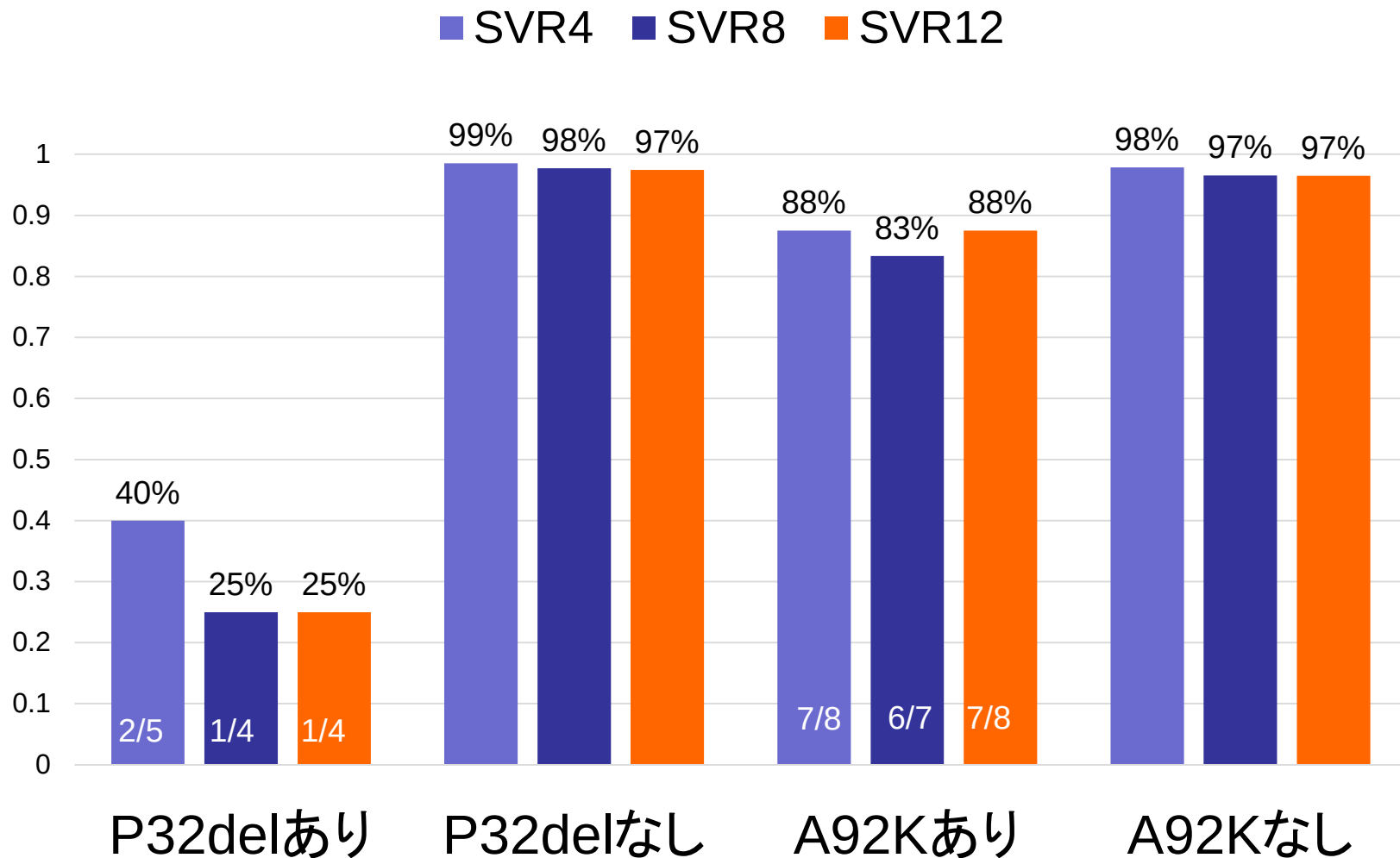
NS3変異 D168変異と GLE/PIB再治療成績 全国拠点病院



NS5A L31変異、Y93変異と GLE/PIB再治療成績 全国拠点病院



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



Nation wide

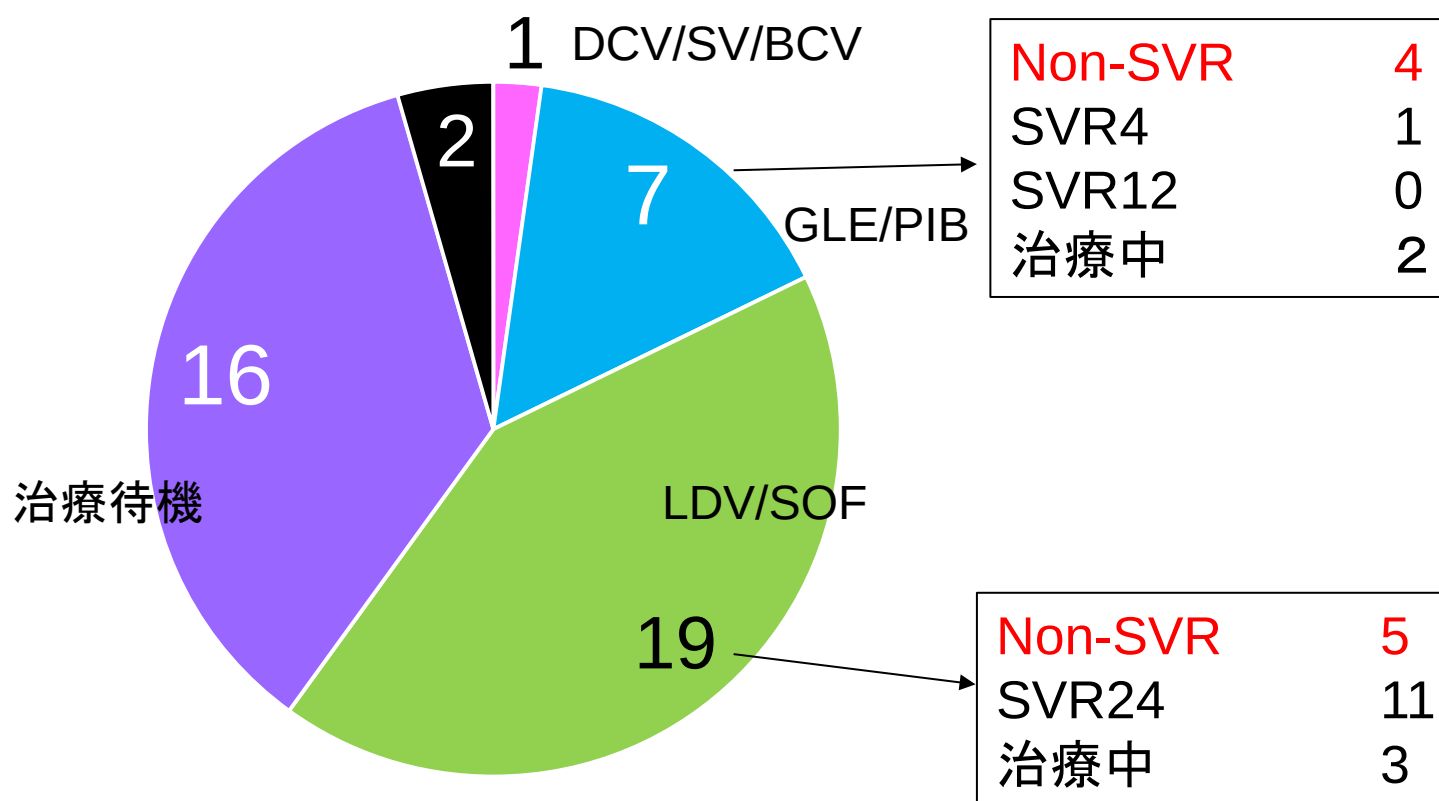
DAA治療不成功でP32del 陽性 GLE/PIB再治療を受けた7症例 全国拠点病院

	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	

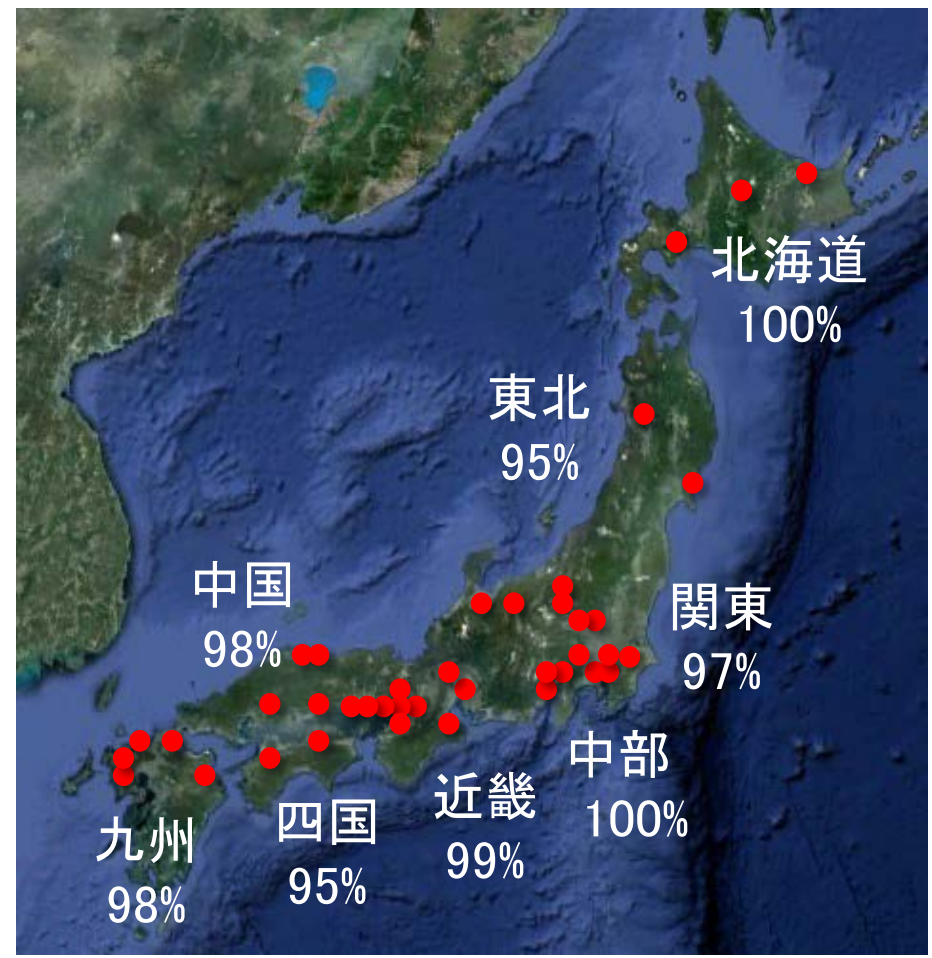
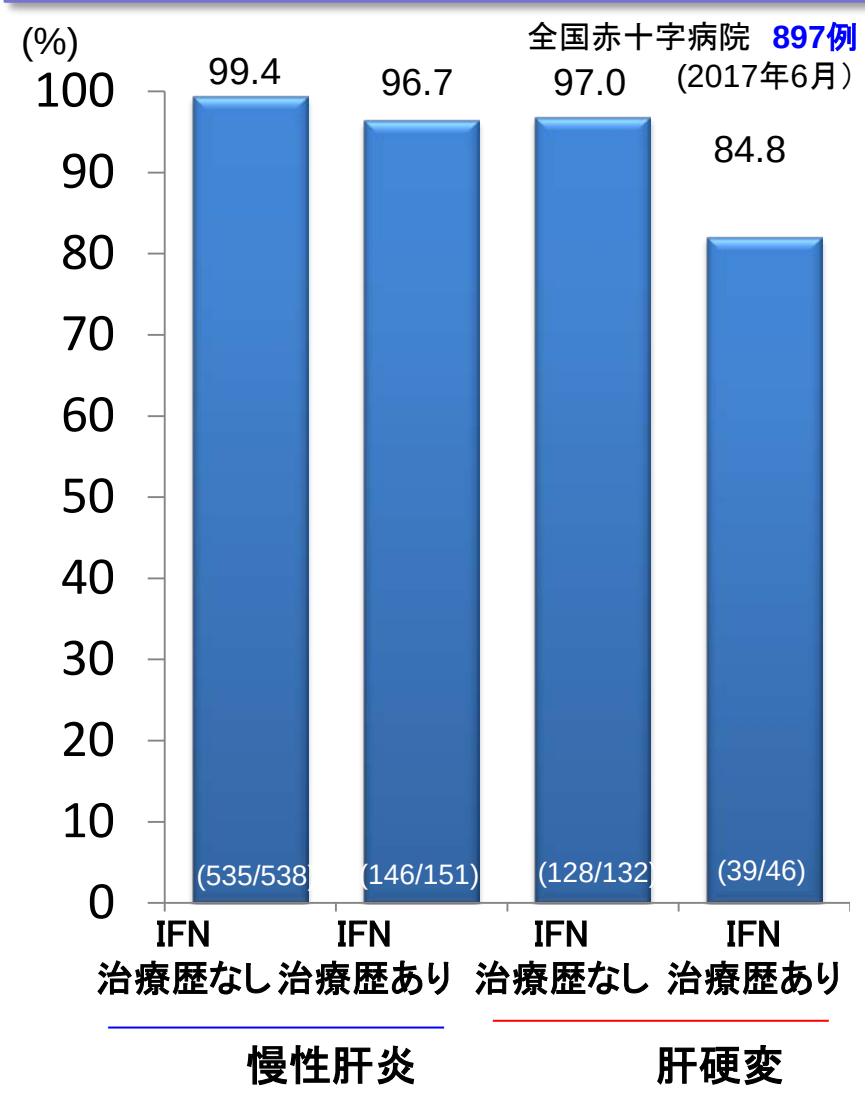
Genotype 1 DAA治療不成功例

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

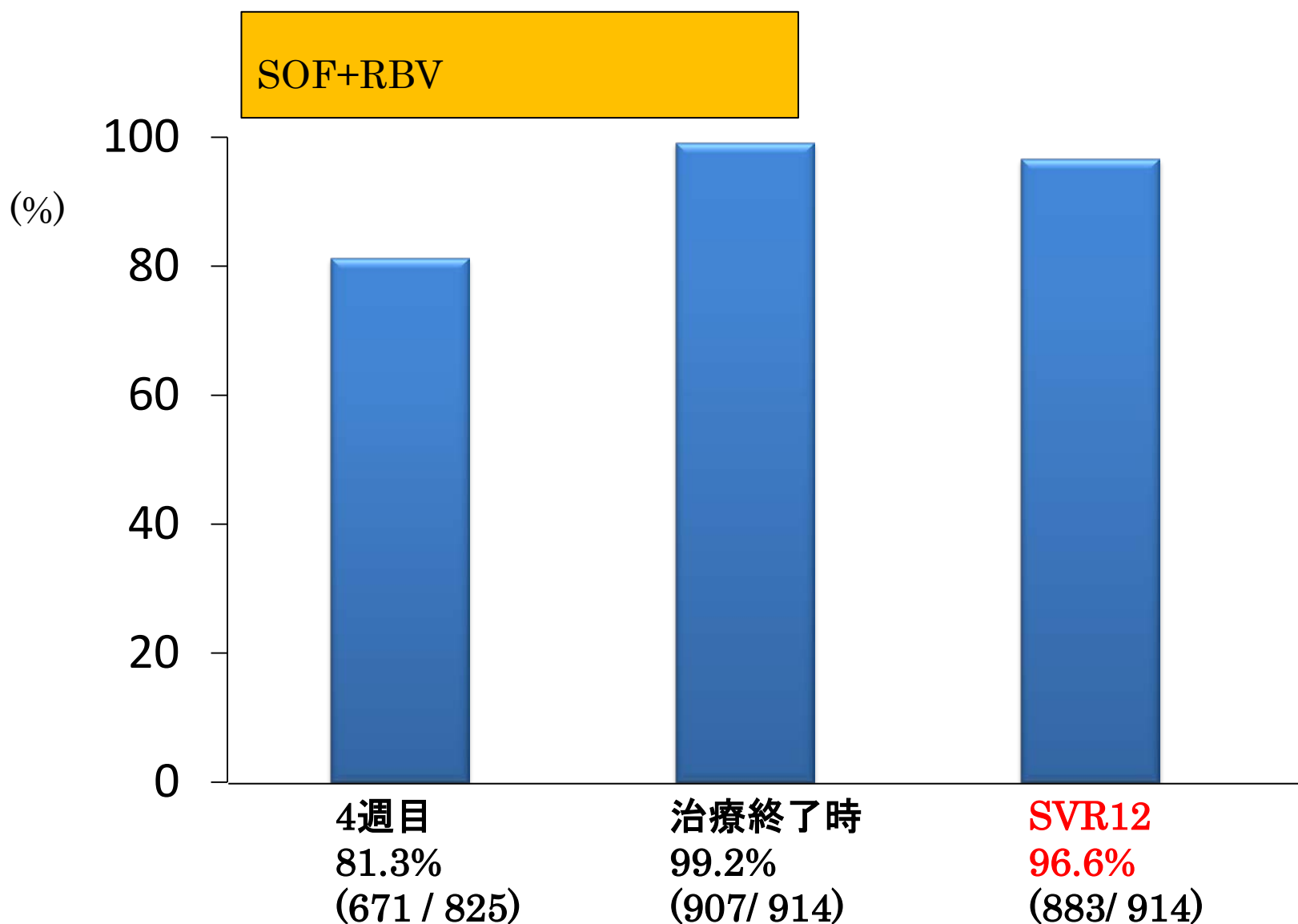


Genotype 2に対するSOF+RBV 臨床背景とSVR12



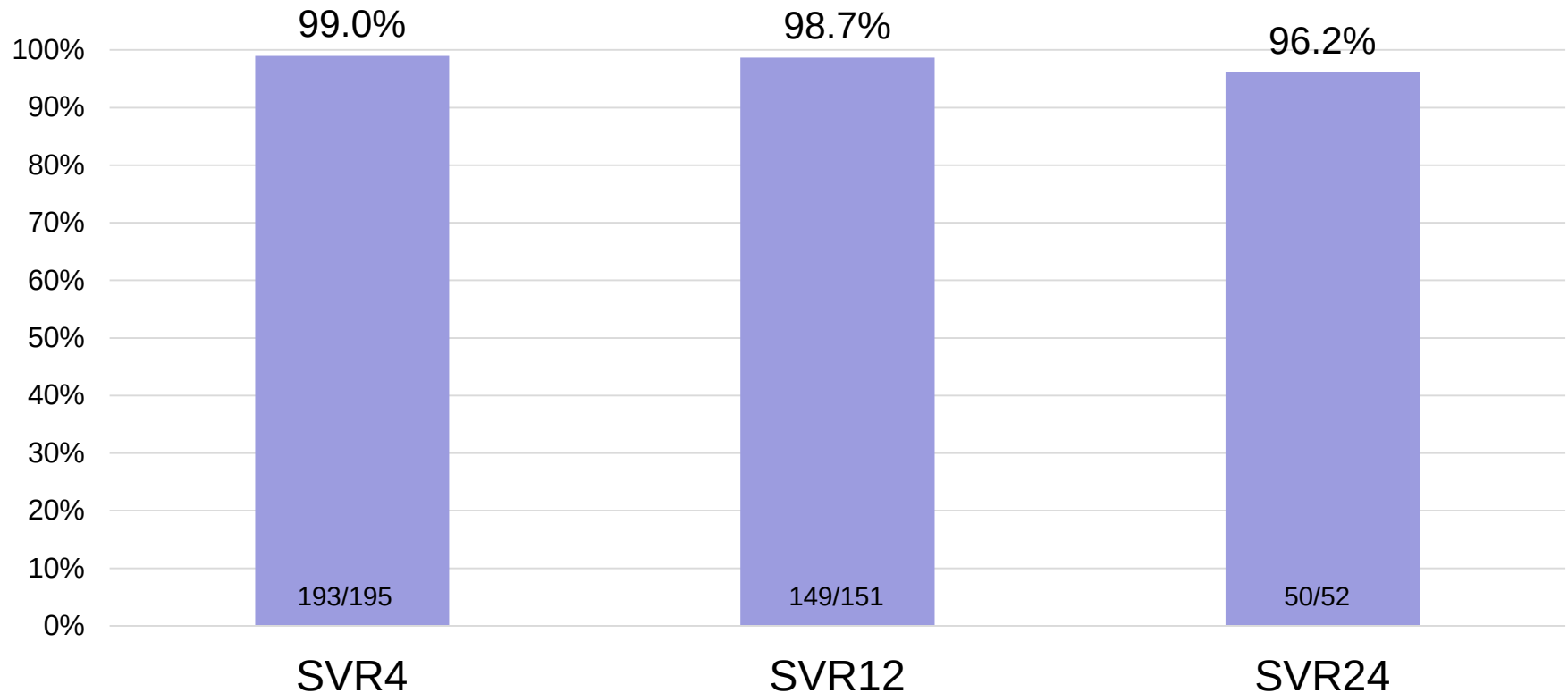
治療中及び治療終了後のHCVRNA陰性化率 (ITT)

赤羽他 石巻赤十字病院



DAA naïve2型症例に対するGLE/PIB 全国赤十字病院

■ Genotype2



DAA naïve症例に対するGLE/PIB 治療不成功の2例 全国赤十字病院

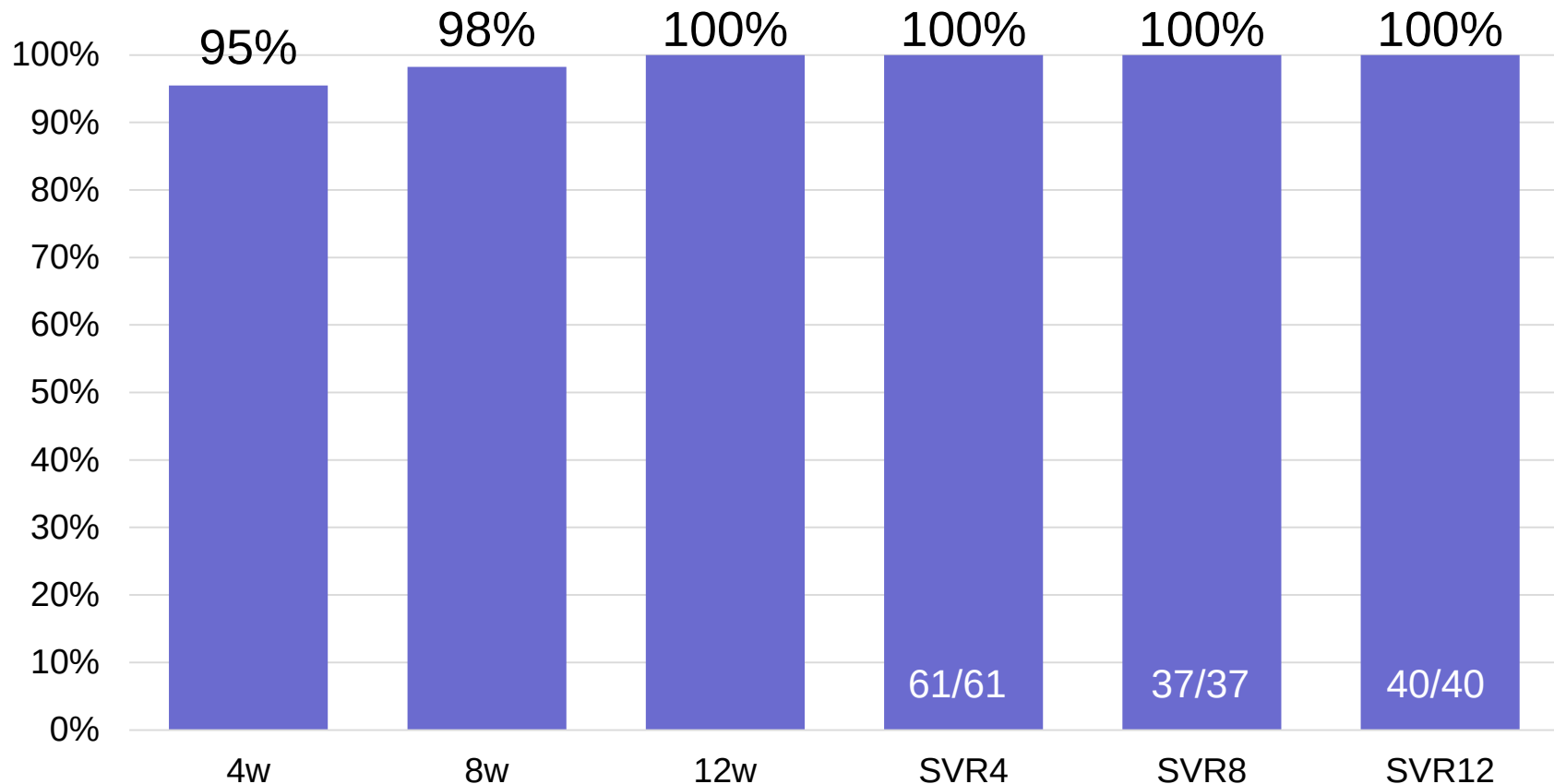
	Age	Sex	Genotype	Cirrhosis	IFN Tx
Case1	32	M	2b	No	No
Case2	43	M	2a	No	No



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



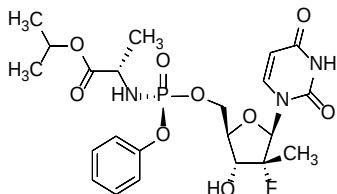
Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir with Ribavirin in Direct Acting Antiviral-Experienced HCV-Infected Japanese Patients through SVR24

Izumi N.

Department of Gastroenterology and Hepatology,
Musashino Red Cross Hospital

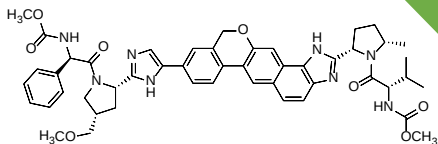
Background

SOF
Nucleotide
polymerase
inhibitor



◆ Sofosbuvir (SOF)^{1,2}

- Potent antiviral activity against HCV GT 1–6
- Once-daily, oral, 400-mg tablet



VEL NS5A inhibitor

◆ **Velpatasvir (VEL)³⁻⁵**

- Picomolar potency against GT 1–6
- 2nd-generation inhibitor with improved resistance profile

SOF

VEL

◆ SOF/VEL FDC

- Once daily, oral, FDC (400/100 mg)

FDC, fixed-dose combination; GT, genotype; HCV, hepatitis c virus.

1. Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2013;368:1867-77;
2. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878-87;
3. Cheng G, et al. EASL 2013, poster 1191;
4. German P, et al. EASL 2013, poster 1195;
5. Lawitz E, et al. J Vir Hep 2015;22:1011-19.

Study Design



- Open-label, randomized trial in DAA-experienced patients, conducted at 18 sites in Japan
 - GT 1 patients: prior treatment with an NS5A inhibitor-containing regimen
 - GT 2 patients: prior treatment with any DAA-containing regimen
- Patients randomized 1:1 to SOF/VEL + RBV for 12 or 24 weeks
 - Stratified by genotype and presence of compensated cirrhosis
- Primary endpoint: SVR12
- Post-hoc analyses of the SOF/VEL + RBV 24 week group evaluated prevalence and impact of baseline RASs

Izumi N et al. Hepatol Int, 2019 in press.

Demographics

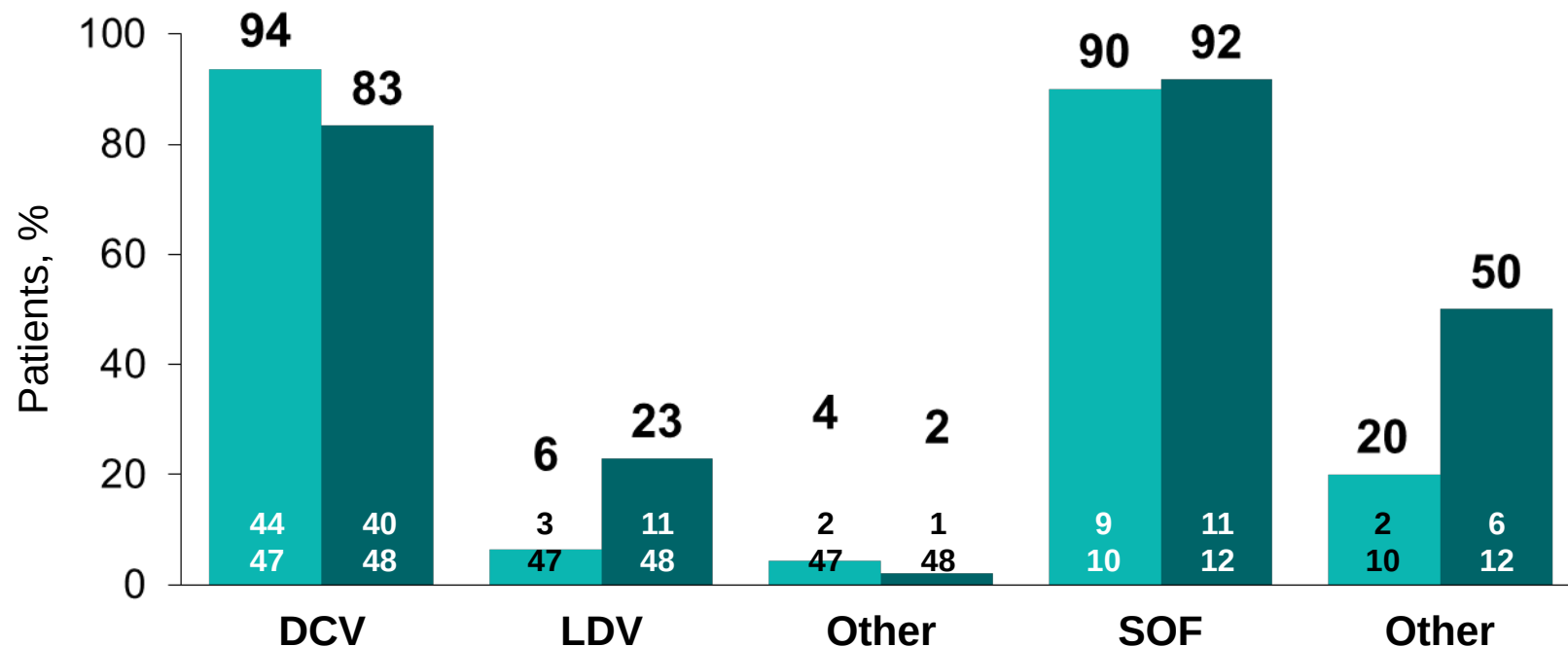
	SOF/VEL + RBV 12 weeks n=57	SOF/VEL + RBV 24 weeks n=60
Mean age, y (range)	62 (21–81)	63 (35–79)
Male, n (%)	23 (40)	27 (45)
Mean BMI, kg/m ² (range)	24 (18–33)	24 (18–36)
Cirrhosis, n (%)	18 (32)	21 (35)
IL28B CC, n (%)	23 (40)	27 (45)
Mean HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (range)	6.3 (4.8–7.1)	6.2 (4.3–7.1)
HCV GT, n (%)		
1	47 (82)	48 (80)
1a	2 (4)	1 (2)
1b	45 (79)	47 (78)
2	10 (18)	12 (20)

Prior Treatment Regimens

SOF/VEL + RBV 12 Weeks (n=57) 24 Weeks (n=60)

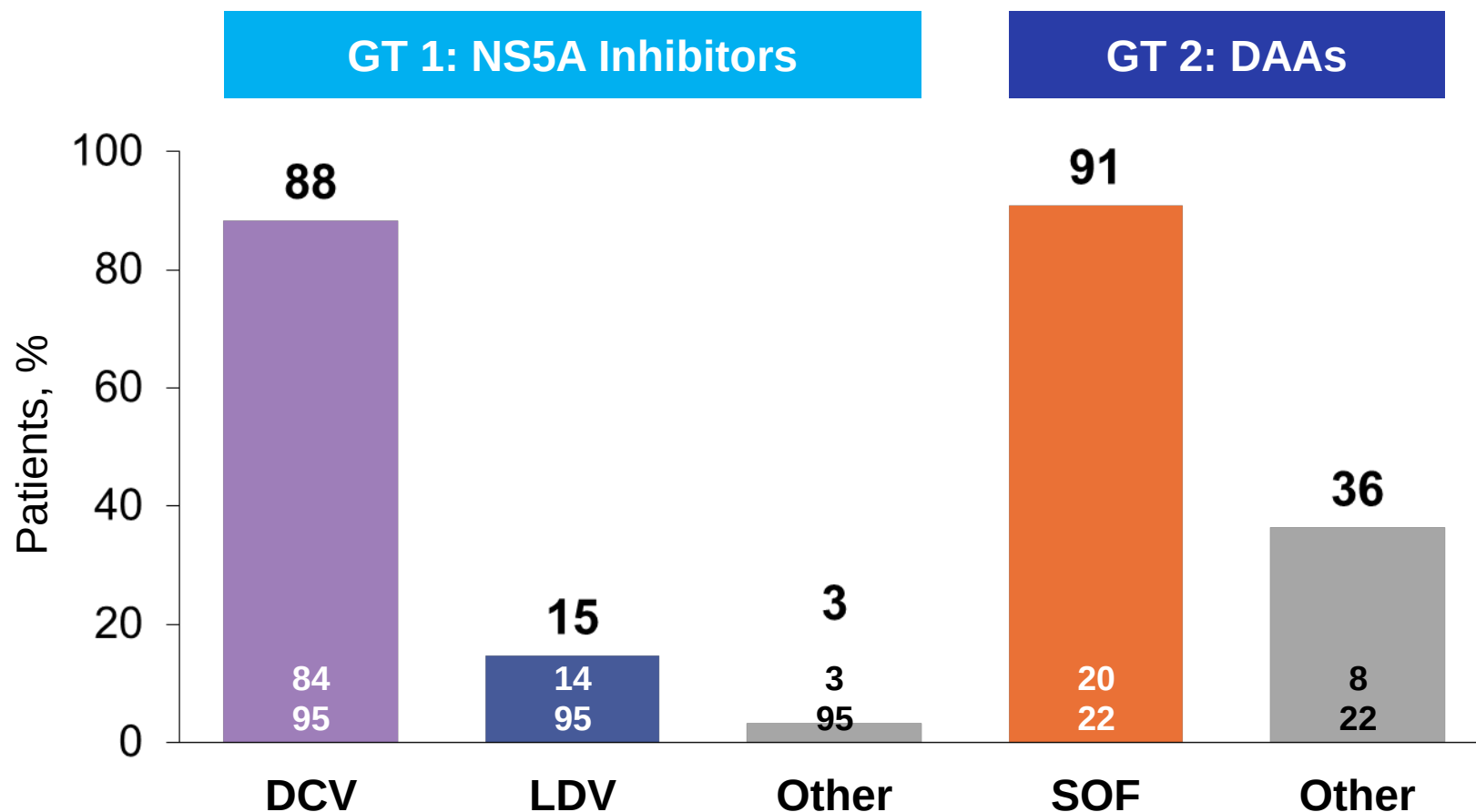
GT 1: NS5A Inhibitors

GT 2: DAAs



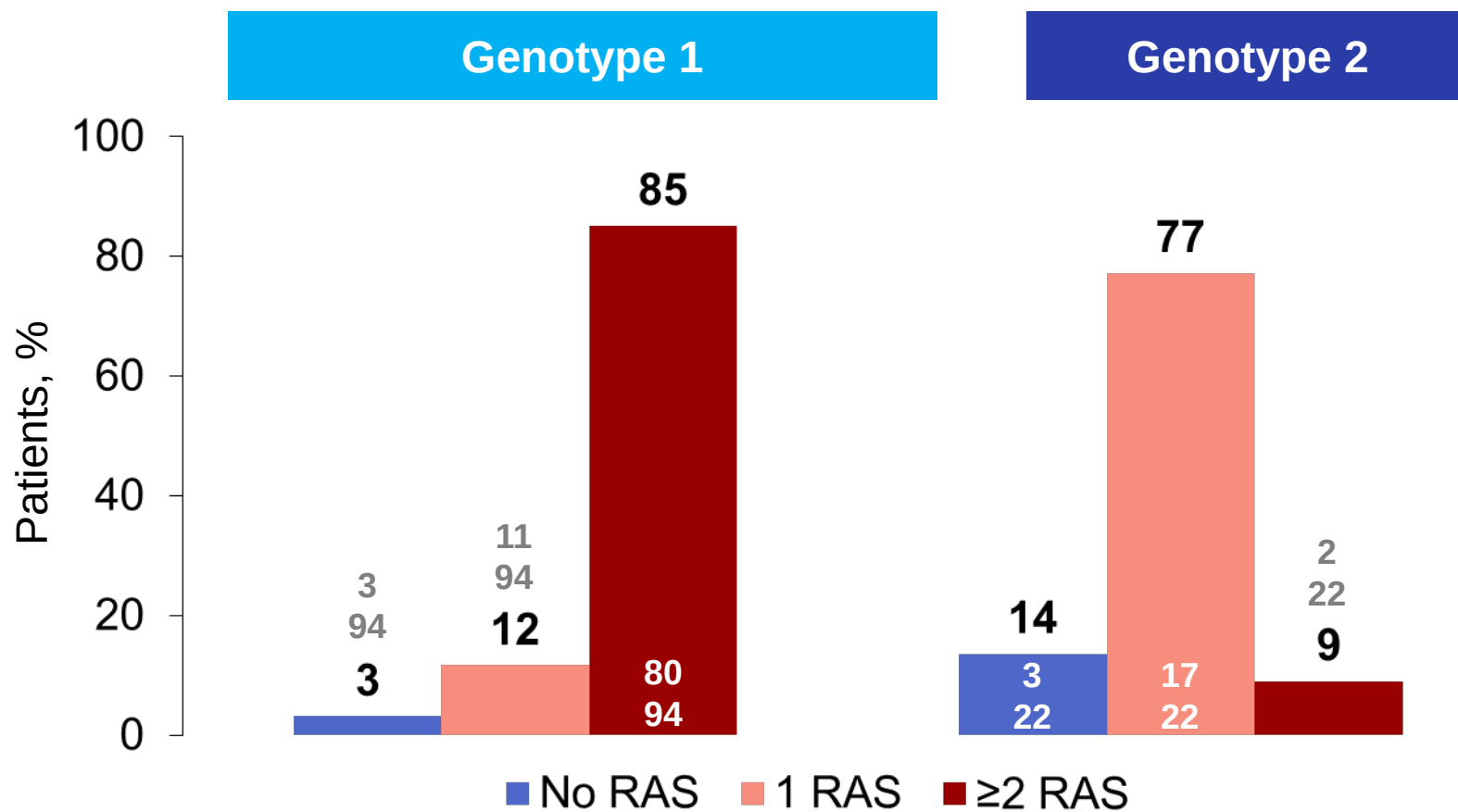
5 patients received both LDV and DCV (12 wk n=1; 24 wk n=4);
DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; SOF, sofosbuvir.

Results: Prior Treatment Regimens

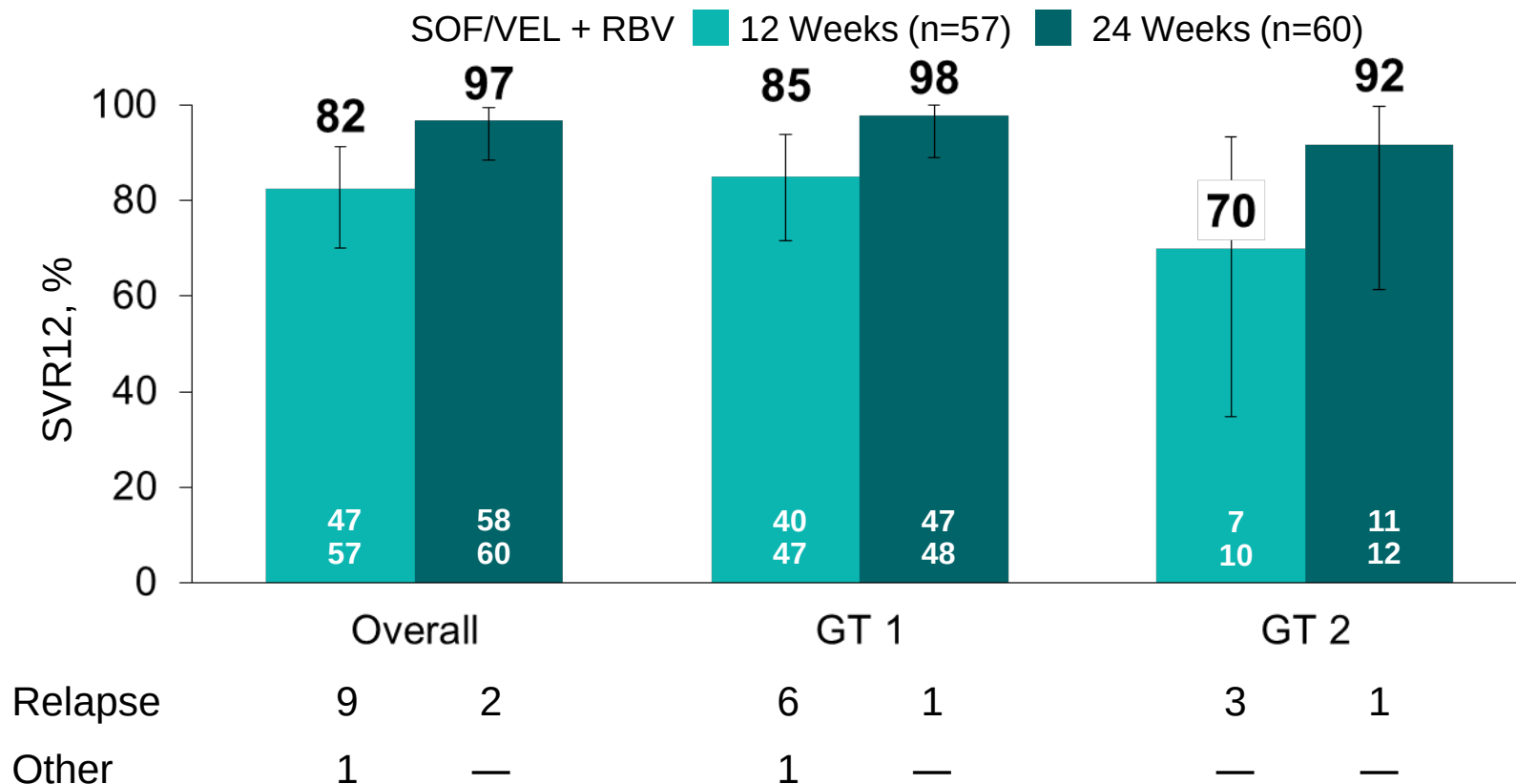


5 patients received both LDV and DCV (12 wk n=1; 24 wk n=4);
DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; SOF, sofosbuvir.

Results: Prevalence of Baseline NS5A RASs



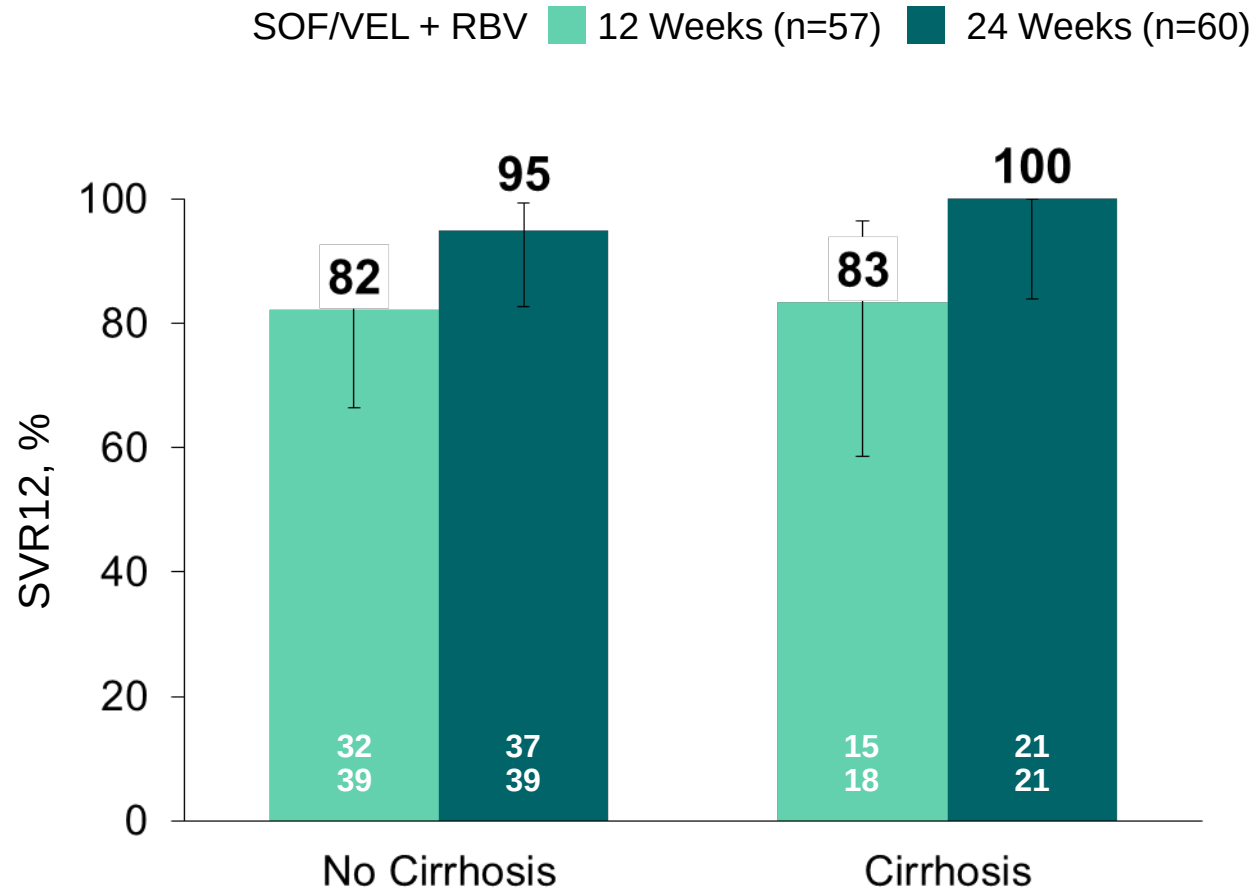
Results: SVR12 & SVR24



- ◆ The primary endpoint of superiority compared with the historical control rate of 50% in GT 1 patients was met in both the 12- and 24-week arms
- ◆ The SVR12 rates reported were maintained in the SVR24 analysis, with a 100% concordance between SVR12 and SVR24
- ◆ In a post-hoc analysis, the 24-week group overall was statistically superior to the 12-week group

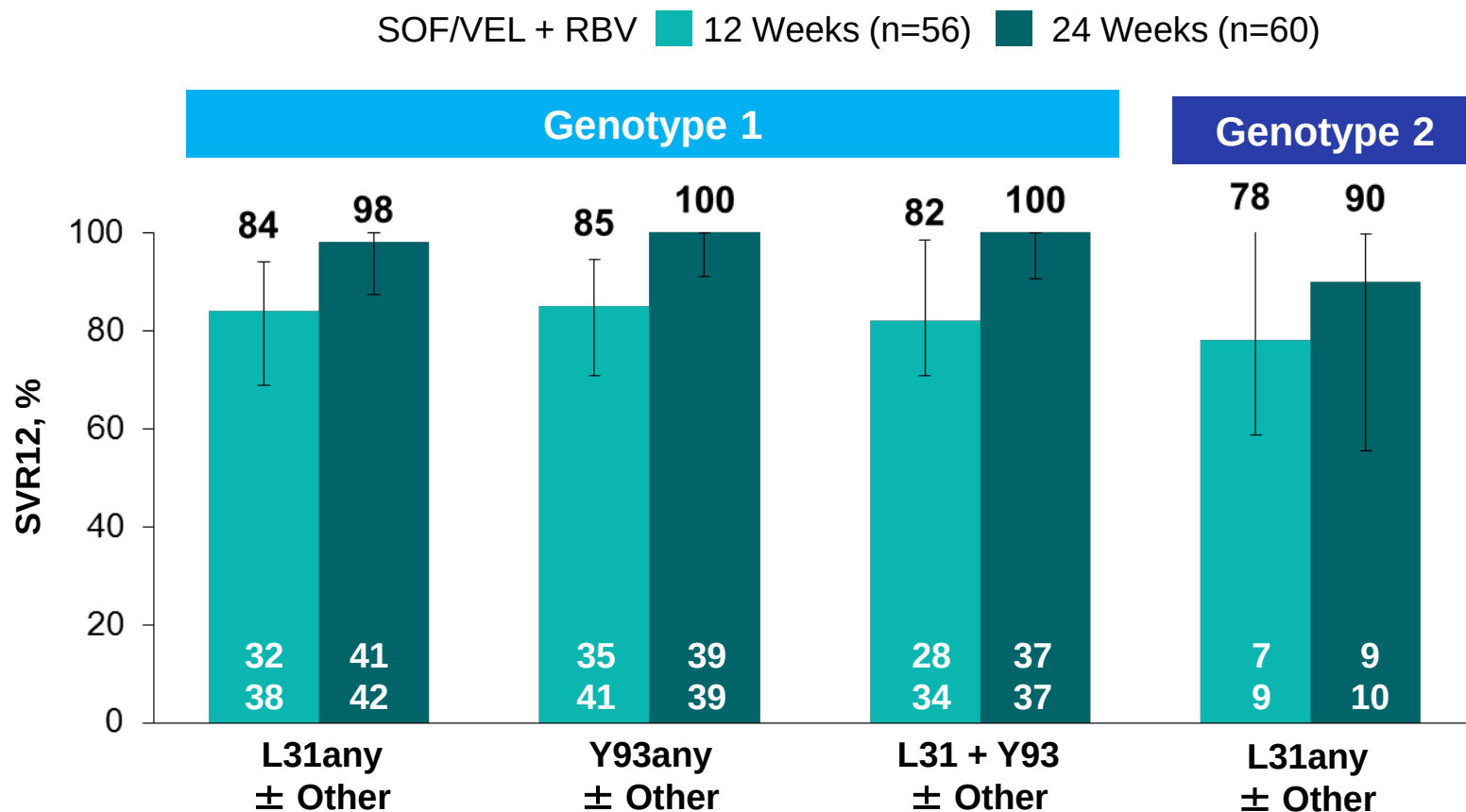
Error bars represent 95% confidence intervals.

Results: SVR12 by Cirrhosis Status



Error bars represent 95% confidence intervals.

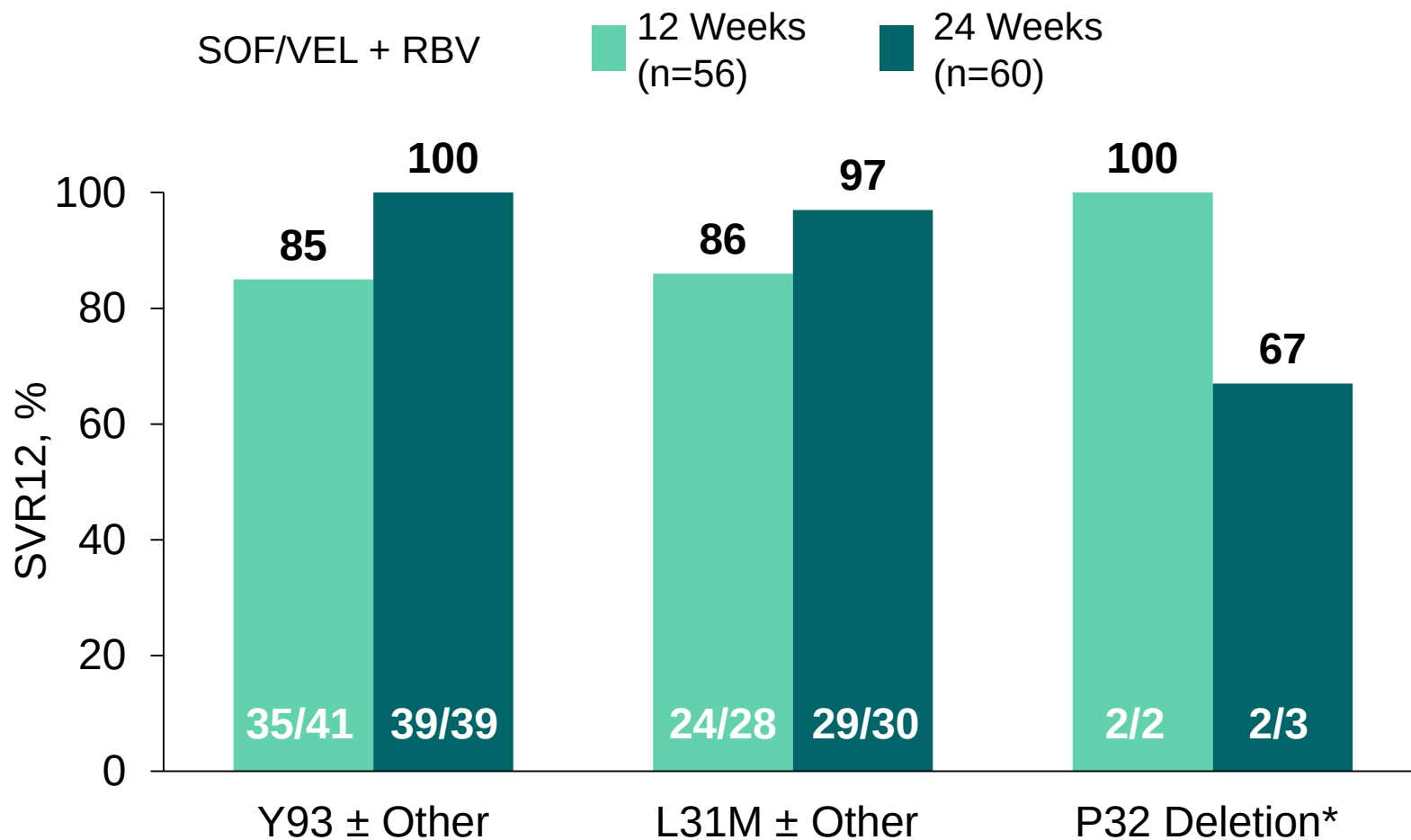
Results: SVR12 by Baseline NS5A RASs



- ◆ 97% of patients had NS5A RASs at baseline
- ◆ None of the patients who relapsed had treatment-emergent RASs

Izumi N et al. Hepatol Int, 2019 in press.

SVR12 by Baseline NS5A RASs



Izumi N et al. Hepatol Int, 2019 in press.

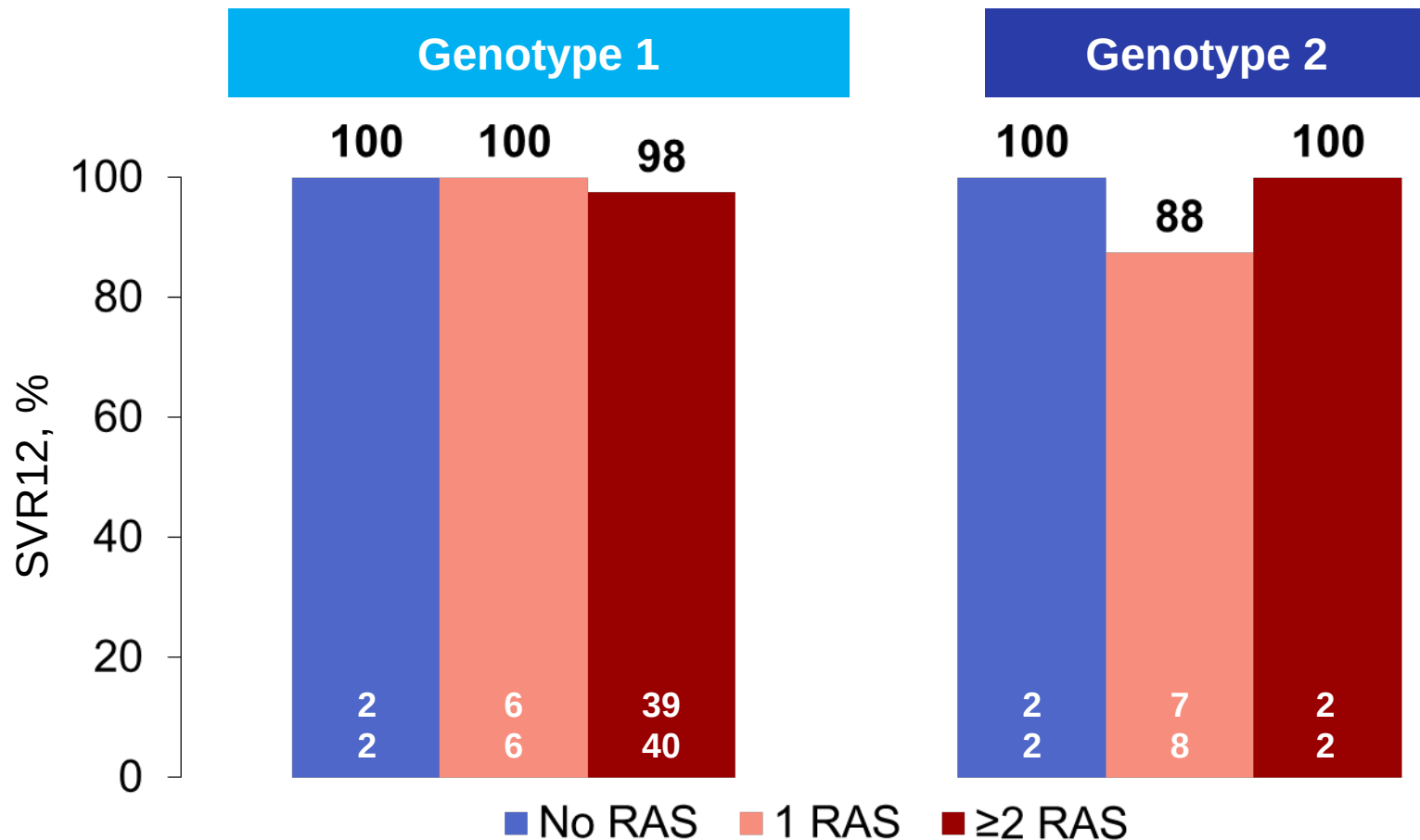
*P32 deletion is a mutation associated with DCV+ASV failure.

Izumi N et al. AASLD 2017

Results: Patients with Baseline P32deletion

	Genotype	Cirrhosis	Prior DAAs	Baseline NS5A RASs	SVR12
SOF/VEL+RBV 12 Weeks	1b	No	DCV+ASV	L31F, P32del	Yes
	1b	no	DCV+ASV; GLE/PIB	L31F, P32del	Yes
SOF/VEL+RBV 24 Weeks	1b	No	DCV+ASV	L31L/V, P32del	No
	1b	Yes	SIM; DCV+ASV; LDV/SOF	P32del	Yes
	1b	Yes	DCV+ASV	P32del	Yes

Results: SVR12 by Baseline NS5A RASs SOF/VEL + RBV 24 Weeks



Results: NS5B RASs

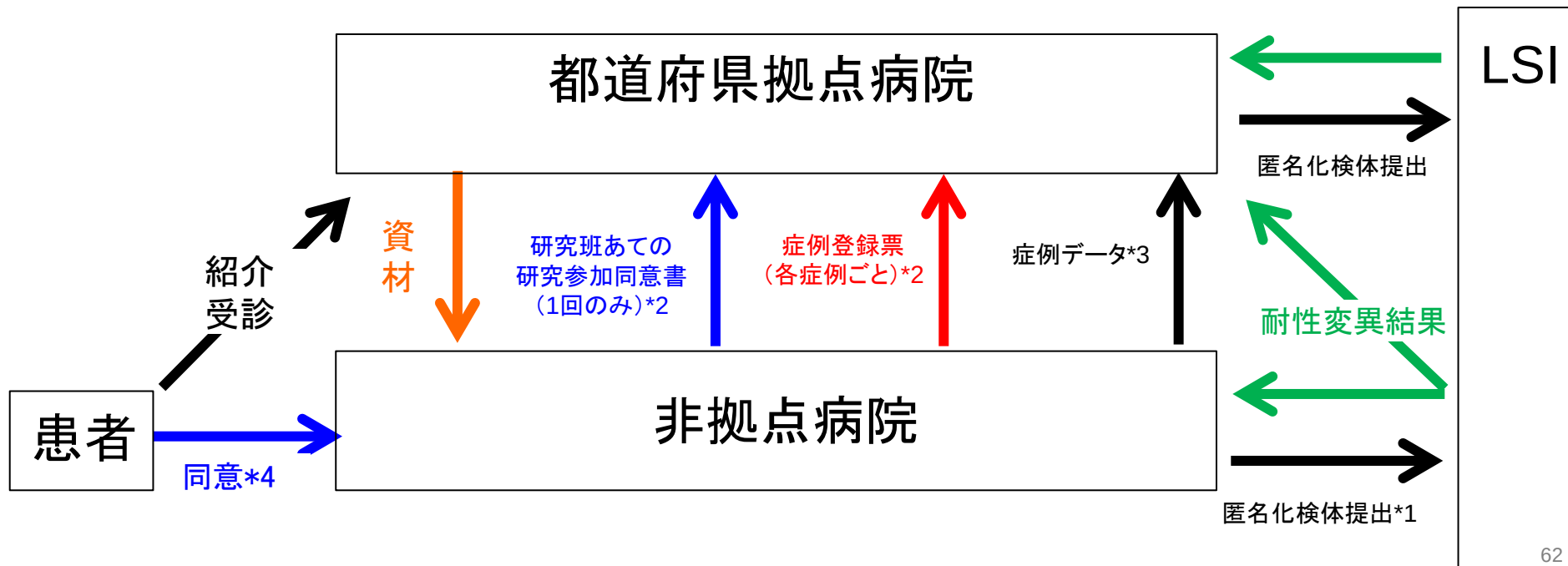
- 7 patients (n=3 in the 12 Week group; n=4 in the 24 Week group) had NS5B RASs at baseline
 - L159F (n=2)
 - M289I (n=3)
 - V321I (n=2)
- 100% achieved SVR12

Results: Safety Summary

Patients, n (%)		SOF/VEL + RBV 12 weeks n=57	SOF/VEL + RBV 24 weeks n=60
Adverse Events	AEs	46 (81)	45 (75)
	Grade 3–4 AE	0	4 (7)
	Serious AE	0	4 (7)
	Serious related AE	0	0
	Treatment D/C due to AE	1 (2)*	2 (3) [†]
	Death	0	0
Laboratory Abnormalities	Grade 3–4	6 (11)	16 (27)

*Discontinued due to rash (n=1, Day 8). [†]Discontinued due to: hepatic angiosarcoma (n=1; Day 97); depression (n=1; Day 62).

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: GLS2015-515

*患者名 (カタカナ)

匿名化符号
*LSI業務部宛指示⇒匿名符号はカルテNo.に記入

*患者ID

拠点病院以外/施設コード:

性別 男性 女性
入院 外来

提出日 月 日
採取日 月 日
採取時間 時 分
採取曜日 m/d/day
経 緯
送 附 部 位

その他

検査項目

コメント (漢字)

備考 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺

電話連絡 [必更]
TEL・FAX

貴院控 1

受 領 印

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

●依頼項目

依頼 項目コード	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

■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: GLS2015-515

*患者名 (カタカナ)

匿名化符号
*LSI業務部宛指示⇒匿名符号はカルテNo.に記入

*患者ID

拠点病院以外/施設コード:

性別 男性 女性
入院 外来

提出日 月 日
採取日 月 日
採取時間 時 分
採取曜日 m/d/day
経 緯
送 附 部 位

その他

検査項目

コメント (漢字)

備考 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺

電話連絡 [必更]
TEL・FAX

貴院控 1

受 領 印

●【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

依頼 項目コード	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

■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:XXGVPFLSCQ RGYKGVWRGD GIMHTTCXCG 60
05200510 61:AQITGHVKNG SMRI23VGPKTC SNTWHGT4TFPI 90
05200510 91:NAYTTGPCTP SPAPNYSRAL WRVAAEEYVE 120
    
```

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

薬剤耐性関連アミノ酸変異

L23	Q24	L28	R30	L31	P32
—	—	—	—	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 QSFLATCXNG VCWTVXHGAG 60
05200510 61:XKTLAGPKGP ITQMYTNVDX2 DLVGWQAPPG 90
05200510 91:ARSMTPCTCG SSDLYLVTRH ADVIPVRRRG 120
05200510 121:DSRGSLLSPR PVSYLKGSSG GPLLCPSGHV 150
05200510 151:VGIFRAAVCT RGXAKAVX4FV5 PVESMETTXR 180
05200510 181:S 181
    
```

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

薬剤耐性関連アミノ酸変異

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



共同研究者



武蔵野赤十字病院 消化器科

渡壁慶也、大澤玲於奈、金子俊、清水孝夫、玉城信治
樋口麻友、高浦健太、王婉、岡田真央、高橋有香、板倉潤
中西裕之、土谷 薫、黒崎雅之、泉並木

全国赤十字病院 肝疾患ネットワーク

*Japanese Red Cross
Liver Study Group*



全国拠点病院



*Nation-wide
Multicenter study*



MUSASHINO
Red Cross Hospital