

日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン ～DCV/ASV治療不成功例への対応～

2017.3.1

※第19回肝炎対策推進協議会後のガイドライン(第5.3版)改定を反映しており、会議中に使用したものと一部異なります。

帝京大学 内科

田中 篤

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 (2011年11月 設立)

委員長 滝川 一(帝京大学医学部内科)
特別委員 小池和彦(東京大学大学院医学系研究科消化器内科学)

委員(五十音順)

朝比奈靖浩 東京医科歯科大学消化器内科・大学院肝臓病態制御学
安藤 亮一 武蔵野赤十字病院腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
池上 徹 九州大学消化器・総合外科
泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科
菊地 勤 下落合クリニック腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
熊田 博光 虎の門病院肝臓センター
黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院消化器科
鈴木 文孝 虎の門病院肝臓センター
田中 篤 帝京大学医学部内科
田中 榮司 信州大学医学部内科学講座2
田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学(ウイルス学)・肝疾患センター
坪内 博仁 鹿児島市立病院
林 紀夫 関西労災病院
平松 直樹 大阪労災病院
四柳 宏 東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

(事務局 帝京大学医学部内科)



C型肝炎治療ガイドライン

(第5.2版)

2016年12月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(1)

2012年 5月 第1版(初版)

2013年 8月 第1.1版

テラプレビル+Peg-IFN+RBV併用療法(市販後成績)

2013年11月 第2版

シメプレビル+Peg-IFN+RBV併用療法(市販)

2014年 9月 第3版

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法(市販)

2014年10月 第3.1版

テラプレビル+Peg-IFN+RBV併用療法(2型再治療例への適応追加)

2014年12月 第3.2版

バニプレビル+Peg-IFN+RBV併用療法(市販)

2015年 3月 第3.3版

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法(初回治療・前治療再燃例への適応追加)

2015年 5月 第3.4版

ソホスビル+RBV(コペガス®)併用療法(市販)

2015年 8月 第3.5版

ソホスビル+ RBV(レベトール®)併用療法(市販)

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(2)

2015年 9月 第4版

ソホスビル/ レジパスビル併用療法(市販)

2015年12月 第4.1版

オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(市販)

2016年 5月 第5版

Special population (HBV/HIV共感染例、腎機能障害・透析例、肝移植後再発例、肝発癌後症例)についての記載を追加

IFNの項をアップデート

各種DAAに市販後の成績(有効性・安全性)を追記

2016年10月 第5.1版

オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル+リバビリン併用療法
(2型への適応追加)

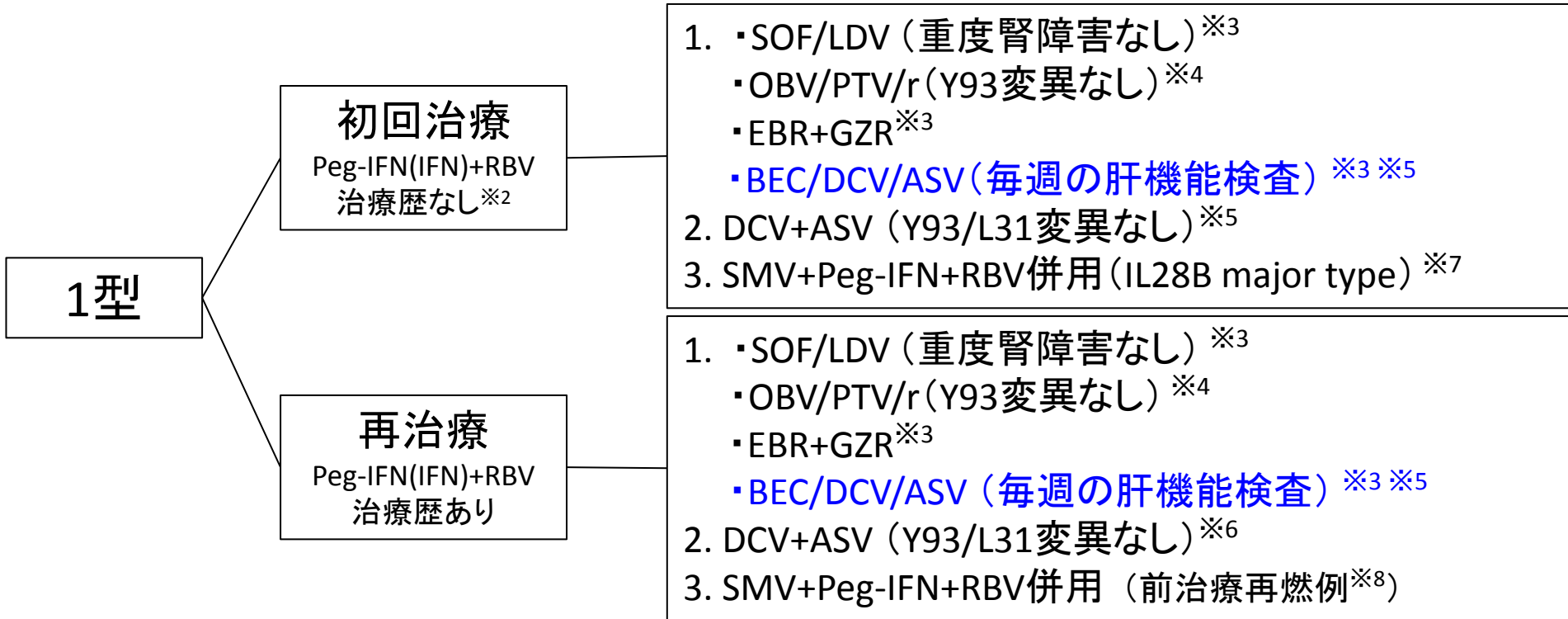
2016年12月 第5.2版

グラゾプレビル+エルバスビル併用療法(市販)

2017年 3月 第5.3版

ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル併用療法(市販)

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型 ※1 (DAA治療歴なし)



※1 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。

※2 RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。

※3 SOF/LDV、EBR+GZRならびにBEC/DCV/ASV使用前のY93変異測定については、現時点で、同変異が及ぼす治療効果への影響が明らかでないことから推奨されていないが、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

※4 Genotype1aに対するOBV/PTV/rの有効性は確立していない。原則としてカルシウムチャネル拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r治療前には、極力Y93変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

※5 BEC/DCV/ASV国内第3相試験において、腹水、高度黄疸をともなう重度の肝機能障害に至り、血漿交換を要した症例がみられたため、BEC/DCV/ASV投与中は毎週必ず肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。

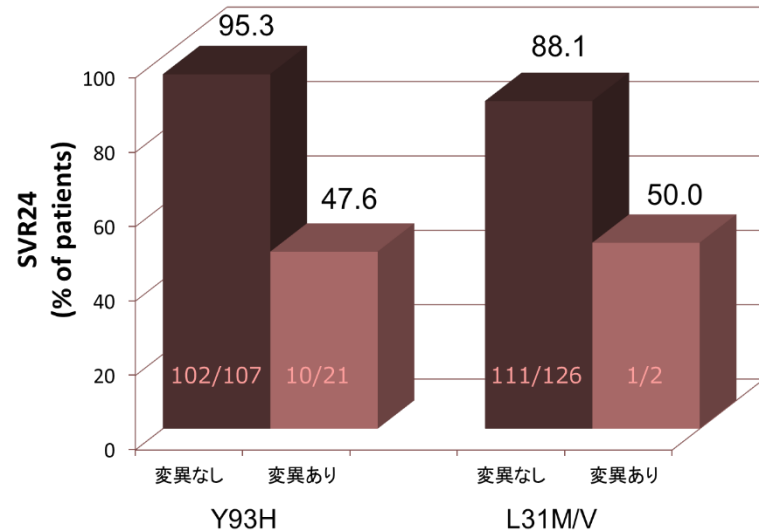
※6 Genotype1bはDCV+ASVも選択肢となる。ただし、DCV+ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV+ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

※7 IFN未治療の低ウイルス量例は適応外である。

※8 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

C型肝炎治療ガイドラインにおける DCV/ASV併用療法への対応

図10 ダクラタスビル/アスナプレビル
国内第3相試験: 治療前NS5A耐性変異の有無別
にみたSVR24
A. IFN(+RBV)不適格・不耐容例群



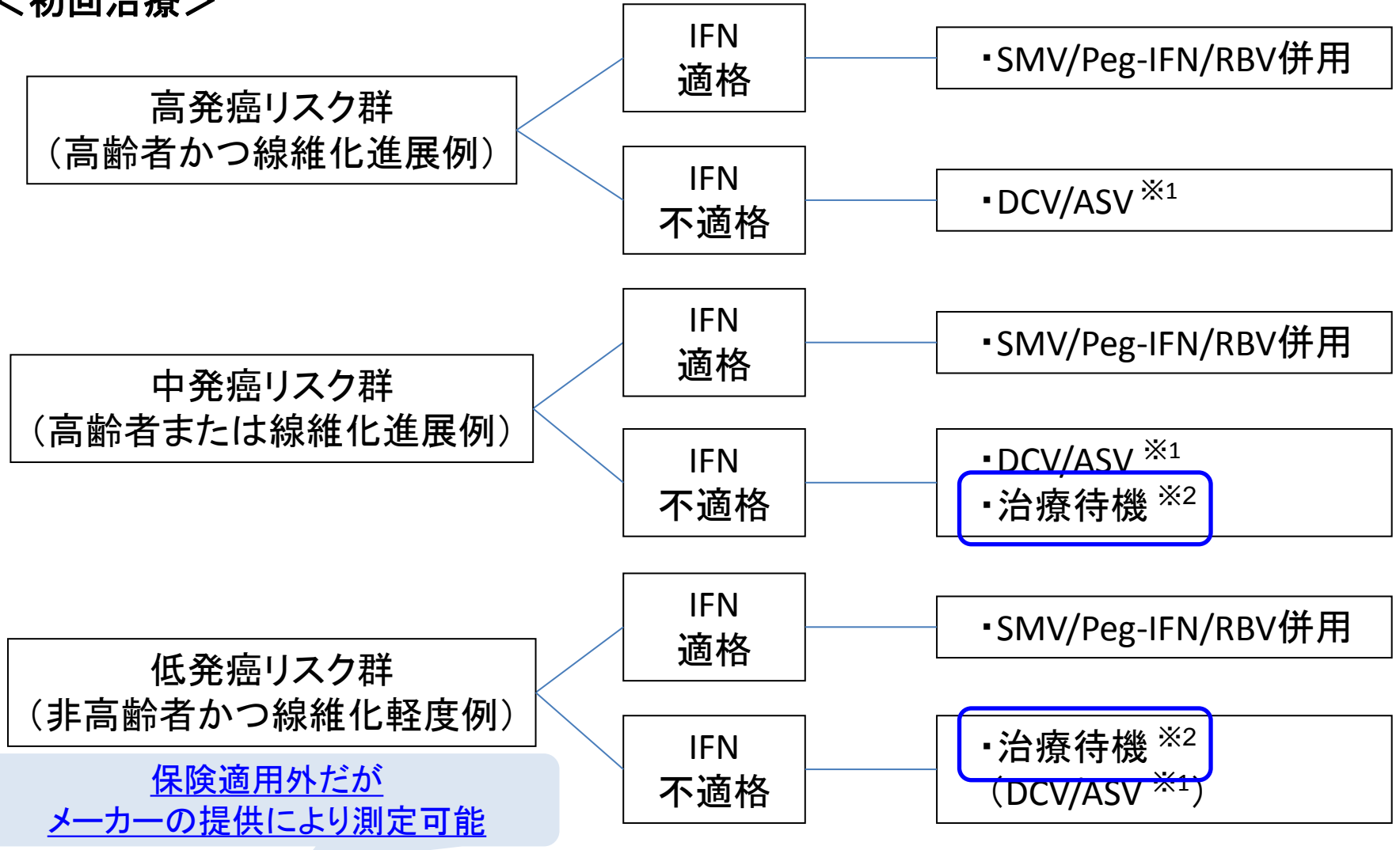
C型肝炎治療ガイドライン(第3版)、p35

http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c

【Recommendation】

- プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルの耐性変異としてNS3-4A領域D168A/E/Vが、NS5A阻害剤であるダクラタスビルの耐性変異としてNS5A領域L31M/VとY93Hが存在する。
- 国内第3相試験では、治療前におけるダイレクトシーケンス法による検討により、L31M/Vが全体の3.7%、Y93Hが14.0%に存在した。
- IFN(+RBV)不適格・不耐容例群では、治療前のY93H変異なし・ありのSVR率はそれぞれ95.3%・47.6%であった。一方前治療無効例群では、治療前のY93H変異なし・ありのSVR率は85.7%・33.3%、L31M/V変異なし・ありのSVR率は85.0%・16.7%であった。
- **ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウイルスが出現する。今後の抗ウイルス治療に影響を及ぼす可能性があるため、極力、多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である。**

<初回治療>

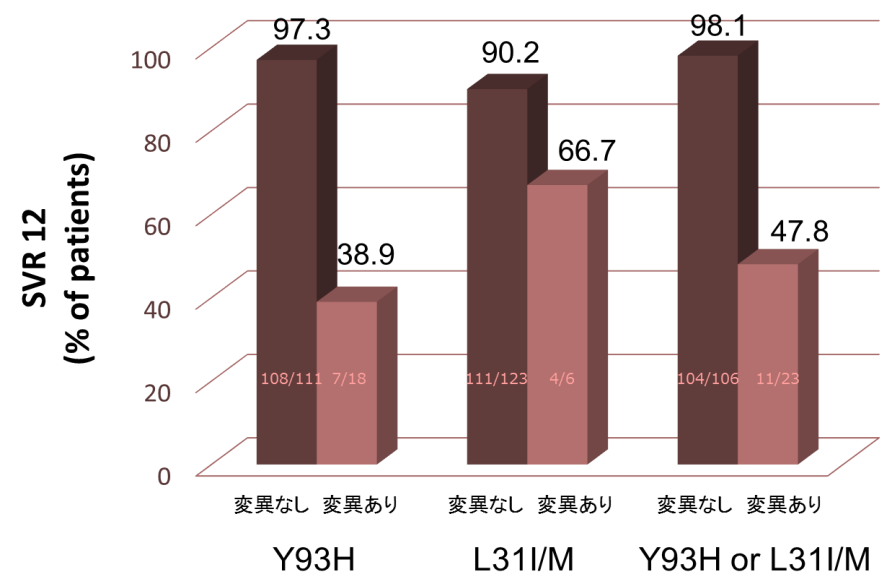


※1 極力、Y93/L31変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対してDCV/ASV治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

※2 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期を行う。

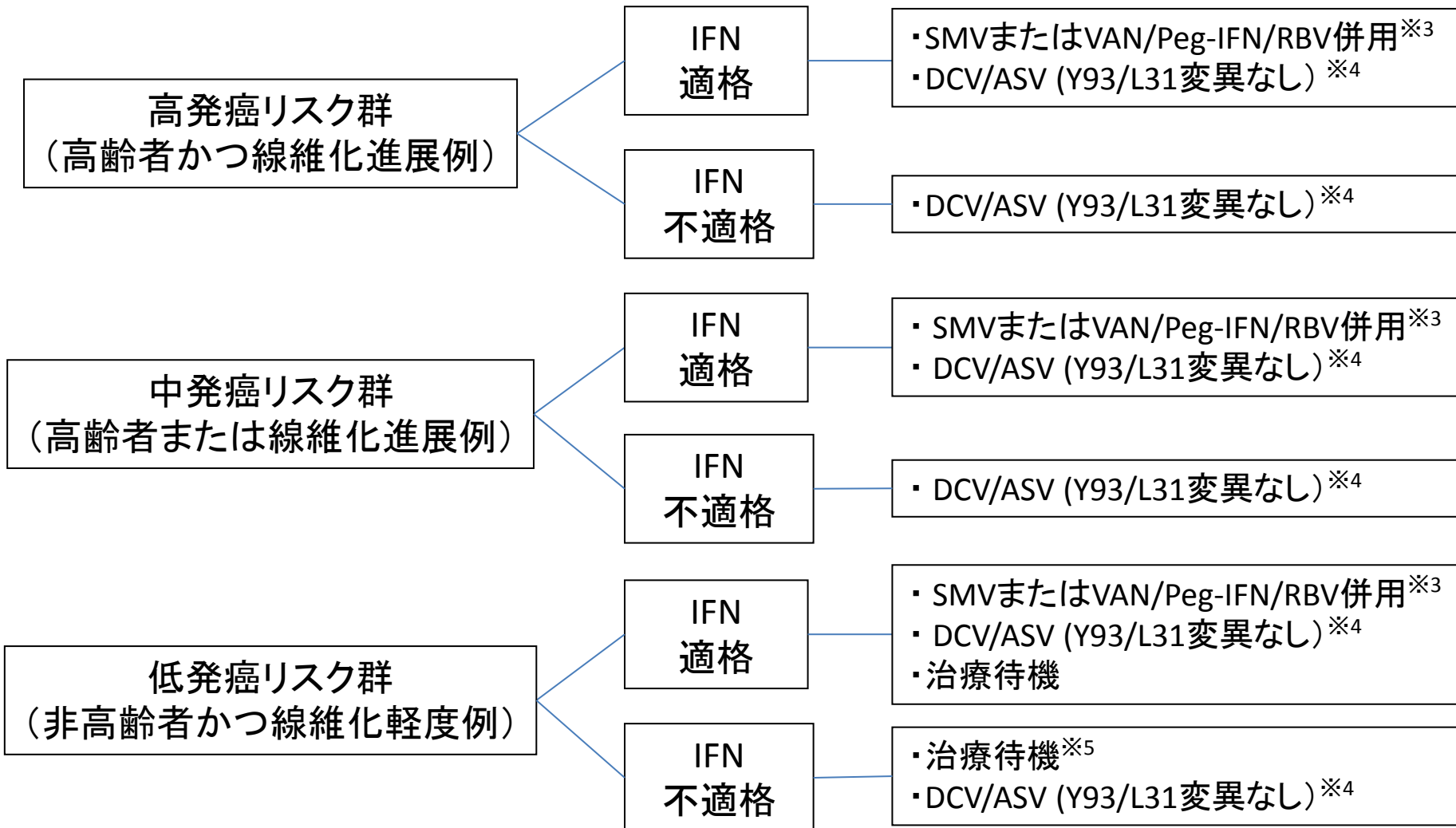
図12 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第3相試験
(初回治療例、前治療再燃例):
治療前のNS5A耐性変異の有無別にみたSVR12

C型肝炎治療ガイドライン(第3.3版)、p38
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c



【Recommendation】

- 初回治療例・前治療再燃例を対象とした第3相試験では、Y93/L31に全く耐性変異が存在しなかった症例では98.1%においてSVR12が達成された一方、両方ないしいずれかに変異が存在した症例におけるSVR12率は47.8%であった。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では、NS5A領域多重耐性変異ウイルス、あるいは両剤に対する多剤耐性ウイルスが高頻度に出現する。こうした多重・多剤耐性変異ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないため、極力、多重・多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である。



※1 治療法の選択においては、IFN-based therapyには発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。

※2 IFN不適格例には前治療(IFN(+RBV))の副作用中止例を含む。

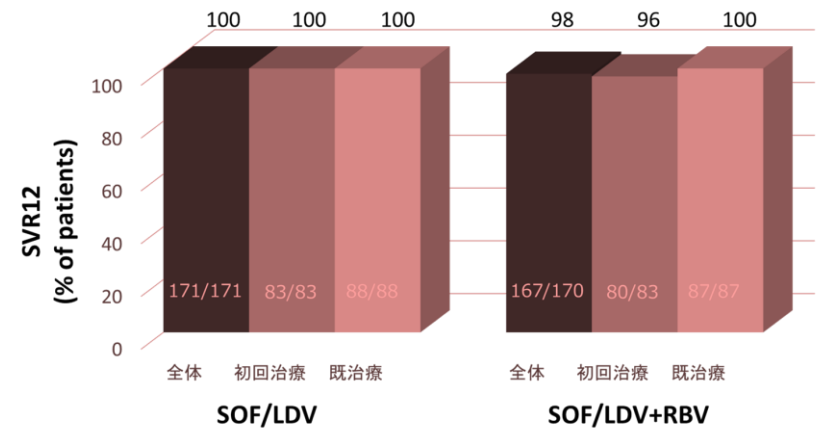
※3 前治療(Peg-IFN(IFN)/RBV)で null responseが判明している場合は、原則として選択肢としない。

※4 DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。前治療がSMVまたはVAN/Peg-IFN/RBVの場合、さらにD168変異を測定し、D168変異がないことを確認する。Y93/L31変異あるいはD168変異がある場合、治療待機を含めた治療方針を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対してDCV/ASV治療を行う場合の着効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。また、DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

**C型肝炎治療ガイドラインにおける
DCV/ASV治療不成功例への対応
(SOF/LDV発売を受け追加)**

図16 ゲノタイプ1型・C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/レジパスビル12週併用療法の治療効果(国内第3相臨床試験)

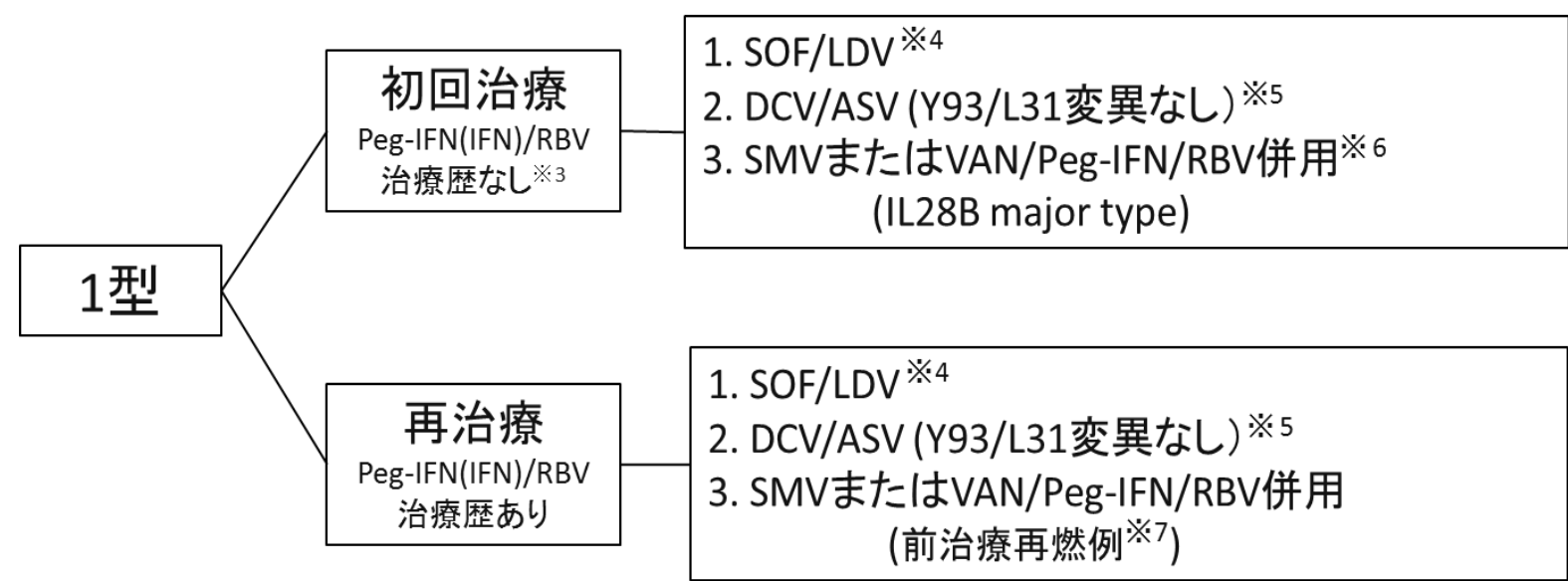
C型肝炎治療ガイドライン(第4版)、p49
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c



国内第3相臨床試験では76例(22%)で治療開始前にNS5A変異が検出されたが、SVR12を達成しなかったのは治療前にY93Hを有していた1例のみであった(SVR12は99%)。なお、この試験の治療対象にはNS5A阻害剤の既治療例は含まれておらず、上記の治療開始前のNS5A変異例に対するソホスブビル・レジパスビルの治療効果は、あくまでも治療によって惹起されたものでなく治療前から存在するHCV-RNAのNS5A変異(遺伝子多型)例に対するものであることに注意する必要がある。

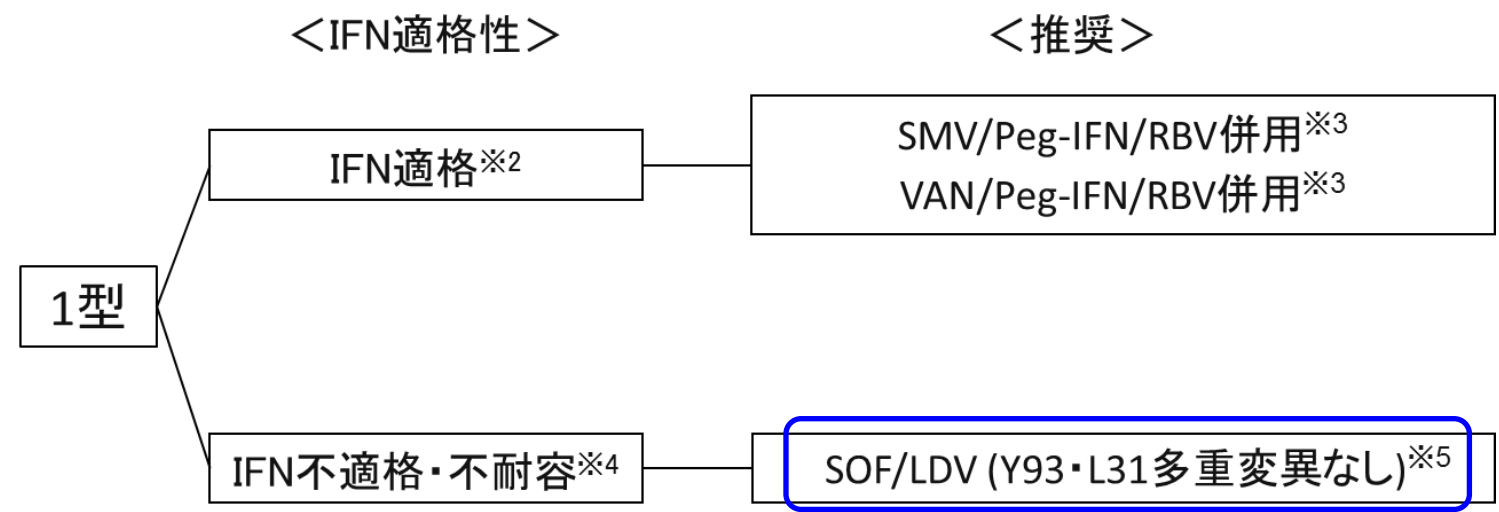
【Recommendation】

- ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル・レジパスビル配合剤の12週間治療のSVR率は高く、国内第3相試験では100%である。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の非著効例で惹起されたNS5A多重耐性変異についてのソホスブビル・レジパスビルの治療効果については、現時点で明らかでない。



※1 治療法の選択においては、IFN-based therapyには発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。
 ※2 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
 ※3 RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。
 ※4 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
 ※5 Genotype1bではDCV/ASVも選択肢となる。ただし、DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
 ※6 IFN未治療の低ウイルス量例は適応外である。
 ※7 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

ゲノタイプ1型慢性肝炎 治療フローチャート (DCV/ASV前治療の非著効例)



※1 DCV/ASV治療の非著効例で、既にY93/L31変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。

※2 IFN投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならないIFN-based therapyを行なう。

※3 SMVまたはVAN/Peg-IFN/RBV治療を行う場合には、D168変異を測定し、D168変異がないことを確認する。

※4 IFNが使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。

※5 SOF/LDV治療を選択する場合には、Y93/L31変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくともL31・Y93多重変異がないことを確認する。DCV/ASV治療により誘導されたL31・Y93多重変異をもつ症例ではSOF/LDV治療の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してSOF/LDV治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

- IFNが使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。
- SOF/LDV治療を選択する場合には、Y93/L31変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくともL31・Y93多重変異がないことを確認する。
- DCV/ASV治療により誘導されたL31・Y93多重変異をもつ症例ではSOF/LDV治療の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。
- このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してSOF/LDV治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

DCV/ASV治療不成功例に対してSOF/LDVを使用する際には

くれぐれも慎重な判断を

“Y93/L31変異がないことを
確認すればOK“という誤解あり

Retreatment Efficacy and Predictors of Ledipasvir Plus Sofosbuvir to HCV Genotype 1 in Japan

Norio Akuta,^{1*} Hitomi Sezaki,¹ Fumitaka Suzuki,¹ Shunichiro Fujiyama,¹ Yusuke Kawamura,¹ Tetsuya Hosaka,¹ Masahiro Kobayashi,¹ Mariko Kobayashi,² Satoshi Saitoh,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Yasuji Arase,¹ Kenji Ikeda,¹ and Hiromitsu Kumada¹

¹Department of Hepatology, Toranomon Hospital, and Okinaka Memorial Institute for Medical Research, Tokyo, Japan

²Liver Research Laboratory, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

(J Med Virol, 2016)

Overall, SVR12 were 92%, based on intention to treat analysis. In failures to daclatasvir plus asunaprevir, SVR12 were 71%. The study using ultra-deep sequencing showed that ledipasvir

ダクラタスビル+アスナプレビル治療の非著効例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法の治療成績が報告されている。Akutaらは17例中12例(71%)でSVR12が得られたと報告している。また、論文化されていないものの、2016年11月日本肝臓学会大会において諸施設から報告がなされており、これらを総合すると概ね60~70%の症例でSVR12が得られている。しかし施設によって治療成績には差異があり、またソホスブビル/レジパスビル併用療法によって治療不成功となった場合生じ得る耐性変異がその後の治療に対して及ぼす影響については結論が出ていない。

一方、現在ダクラタスビル+アスナプレビル治療の非著効例を対象とした臨床試験が国内で進行中であり、高い有効性をもつ治療法が近い将来現れる可能性があることを踏まえ、治療待機も選択肢となる。

【Recommendation】

- **ダクラタスビル+アスナプレビル治療の非著効例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法では、概ね60~70%の症例でSVR12が得られている(エビデンスレベル5)。**
- **IFN投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならないIFN-based therapyを行い、IFNが使用できない場合には、発癌リスク、ソホスブビル/レジパスビル併用療法を行う場合期待される著効率、治療不成功に終わった場合に予想されるさらなる複雑な薬剤耐性変異出現の可能性を勘案し、NS5A領域の高度・多重耐性変異が存在しないことを確認した上で、ソホスブビル/レジパスビル併用療法を選択する。一方、治療待機も選択肢となる(エビデンスレベル6、グレードA)。**

日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドラインでは、

- ✓ **DCV/ASV併用療法について発売当初から耐性変異の問題に注意を喚起しており、治療待機を選択肢としていた。**
- ✓ **DCV/ASV治療不成功例に対するSOF/LDV併用療法についても慎重な対応を求めてきた。**
- ✓ **DCV/ASV治療不成功例にも有効性が期待できるレジメンの登場が視野に入り、治療待機を選択肢とした。**
- ✓ **今後も学会員・専門医に対しガイドラインの周知徹底に努める。**