

B型・C型肝炎ウイルス排除 に向けた慢性肝炎診療の進歩

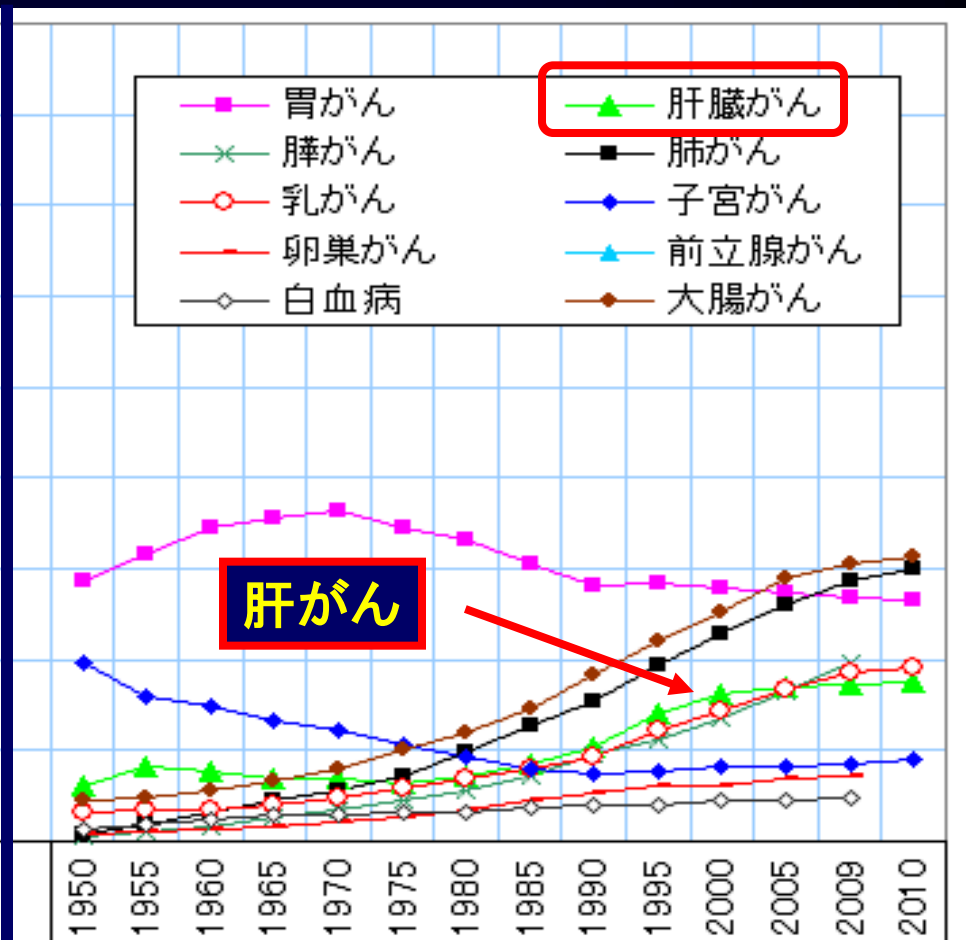
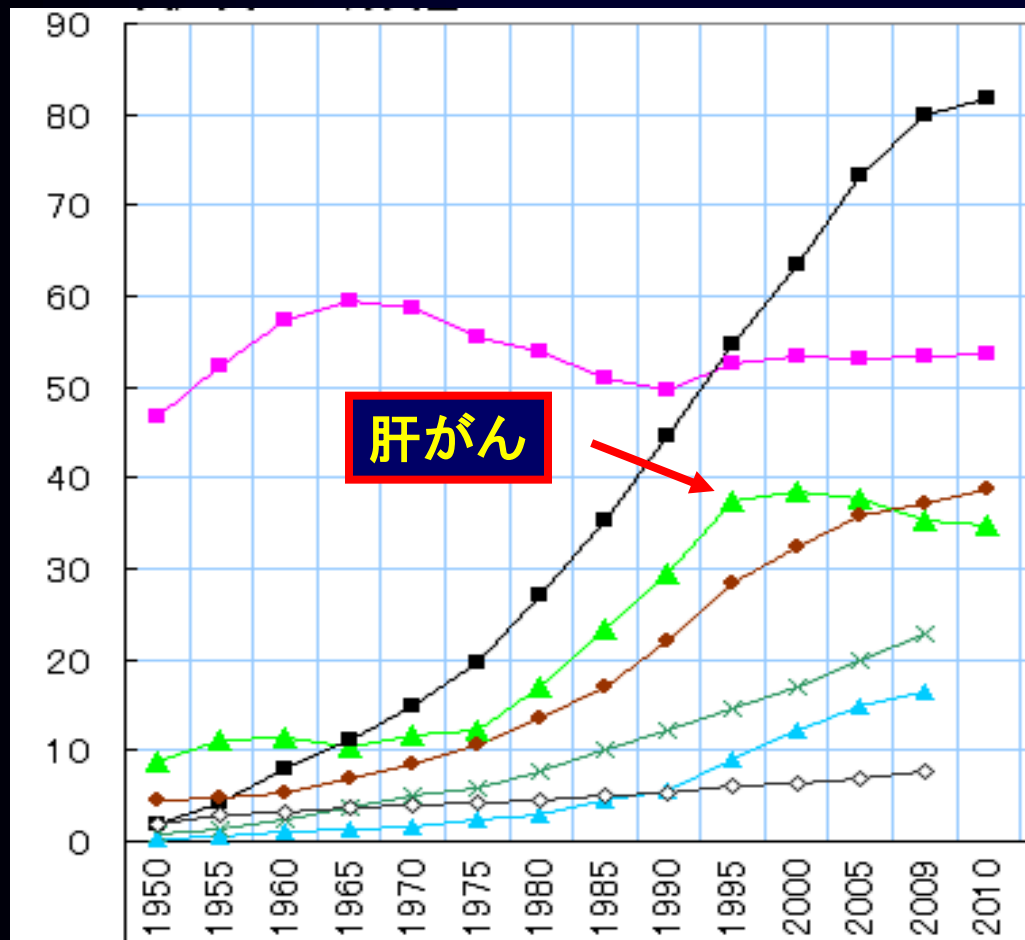
武蔵野赤十字病院消化器科
泉 並木

主な部位がん別死亡率の年次推移

男

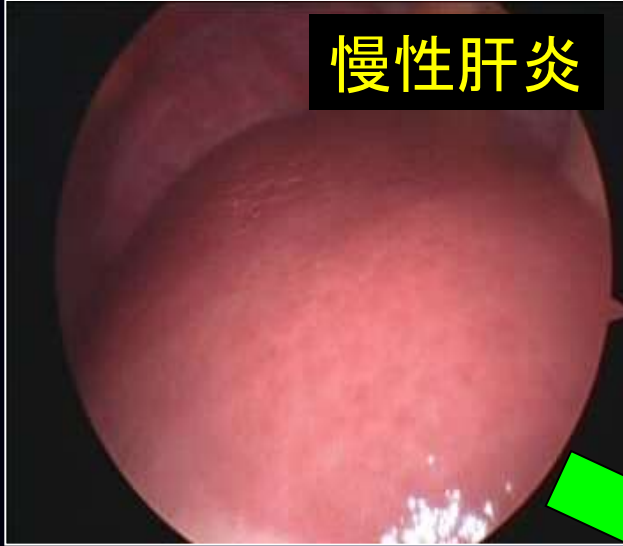
—人口10万対—

女



B型C型肝炎の自然史

慢性肝炎

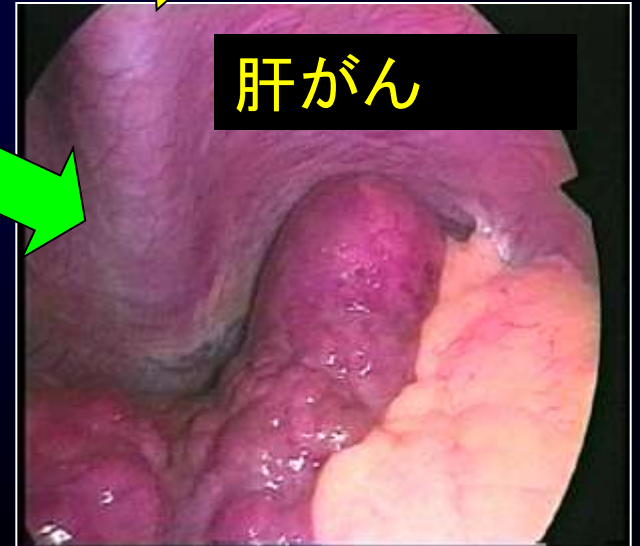


肝硬変



年間3万人以上が死亡
日本の癌死の第四位
年々増加傾向

肝がん



(人口10万人対)

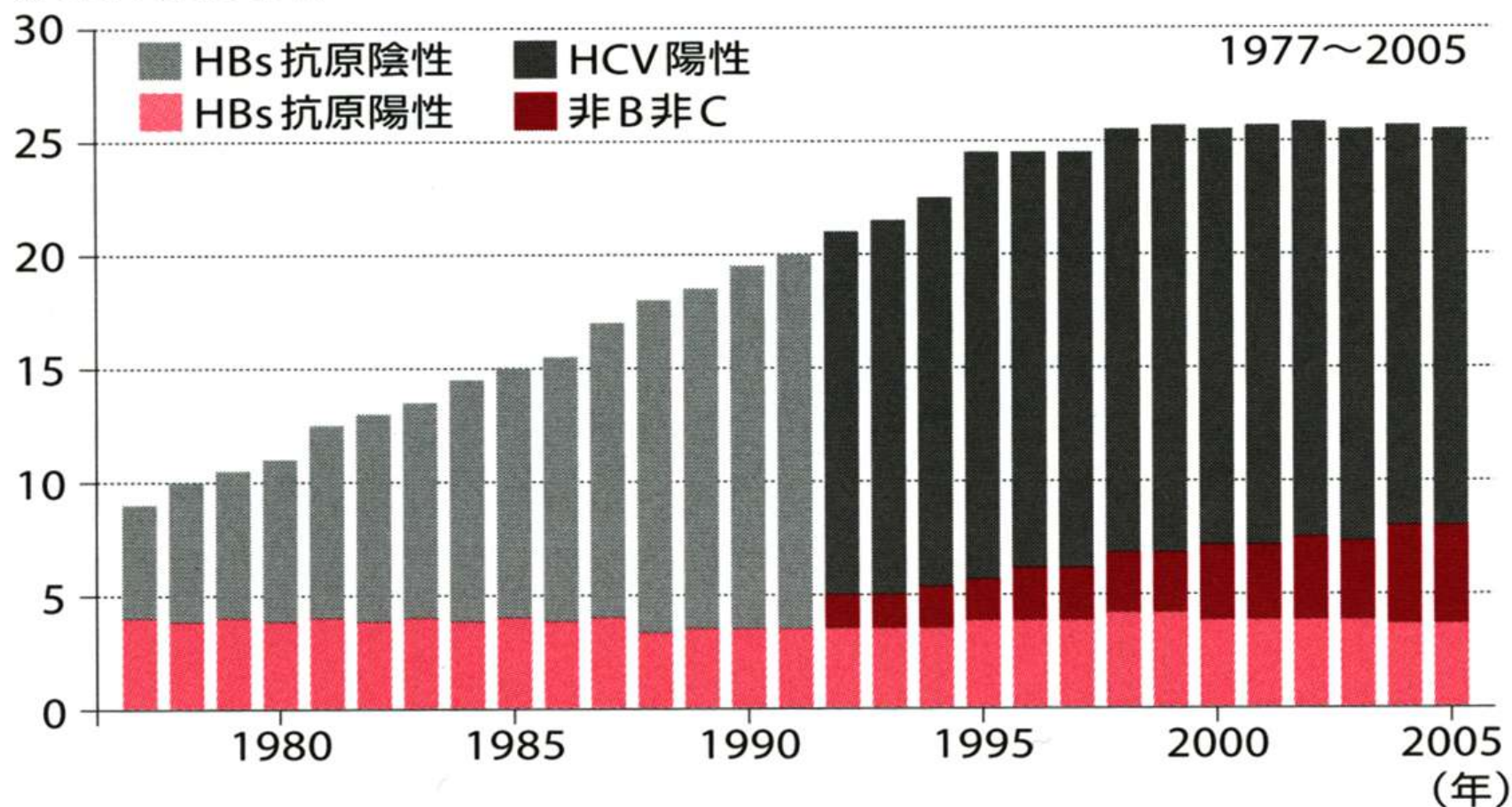
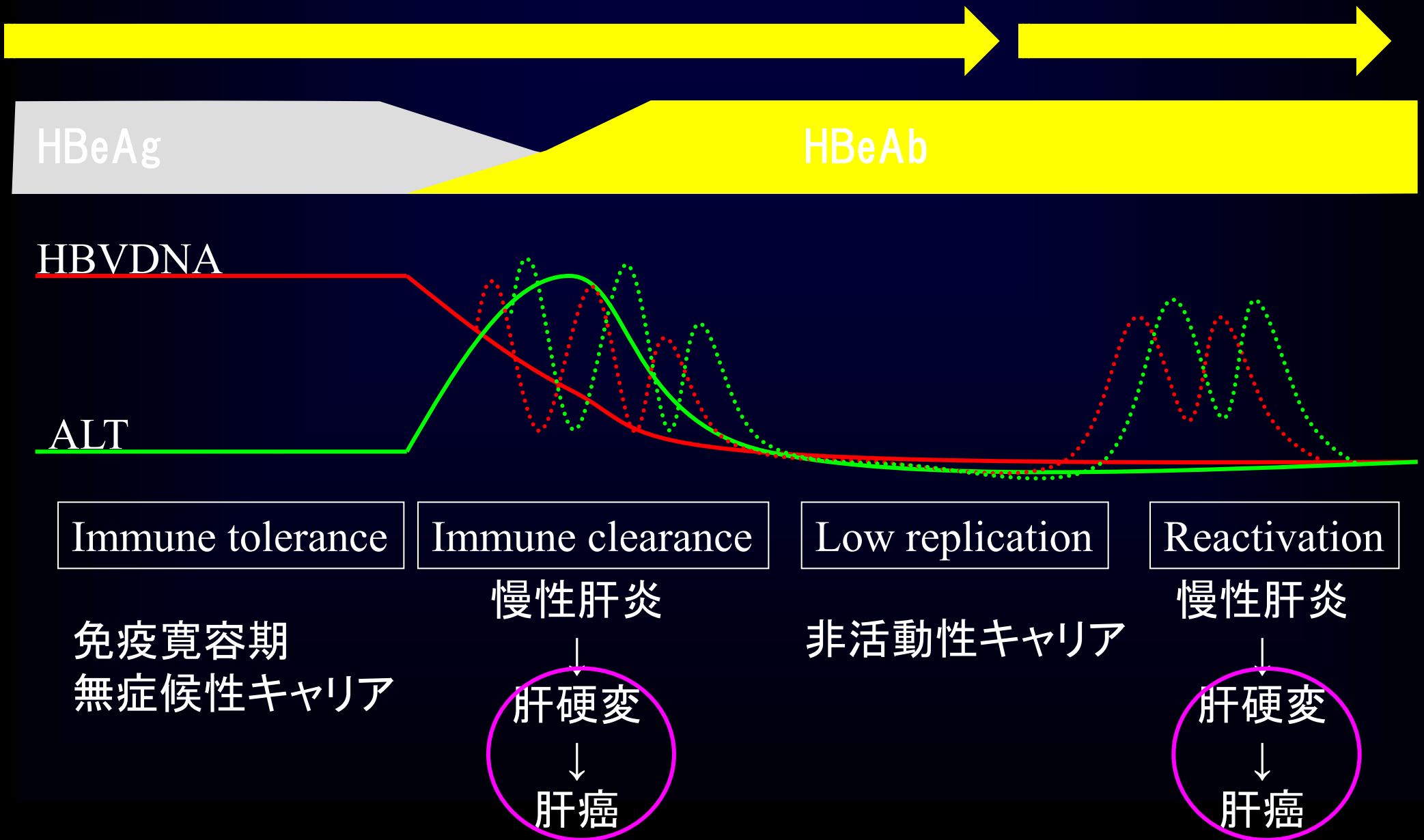


図1 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移

(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計，および日本肝臓研究会：全国原発性肝臓追跡調査報告より試算。2010年5月)

B型肝炎ウイルス感染の自然経過



症例1: 56歳、男性

B型肝炎キャリアのため他院で経過観察中に当院を紹介受診。

AST 24 IU/l

ALT 23 IU/L

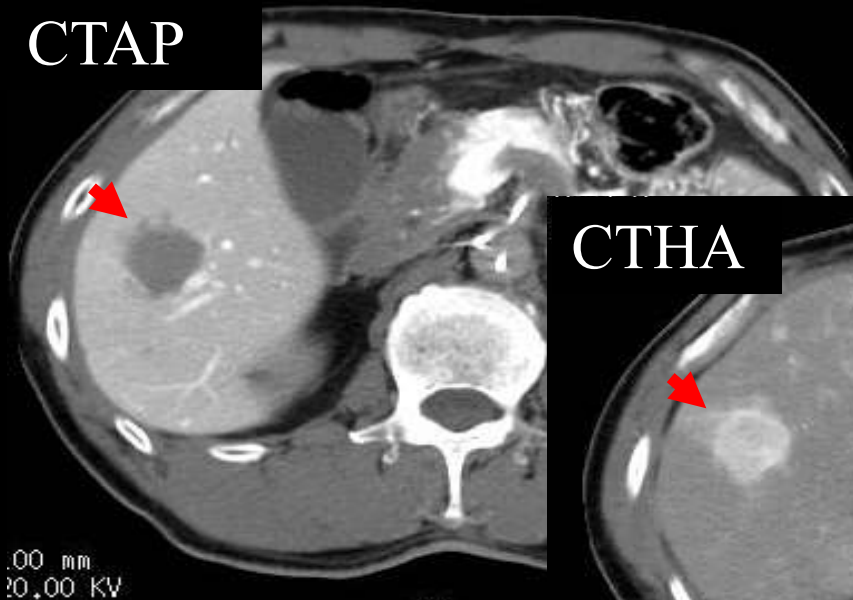
Plt $11.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$

HBe抗原 (—)

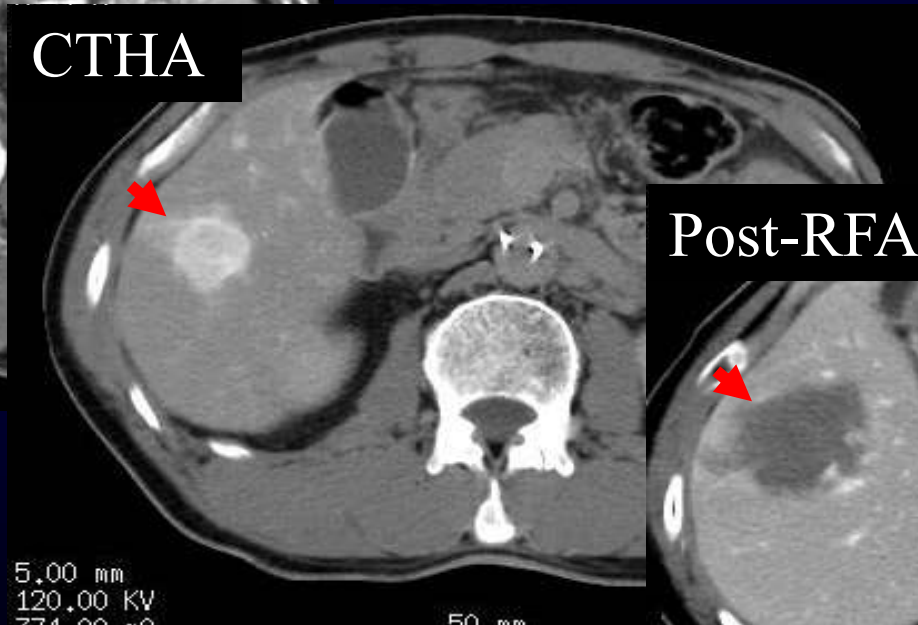
HBe抗体 (+)

HBVDNA 5.6 log/ml

CTAP



CTHA

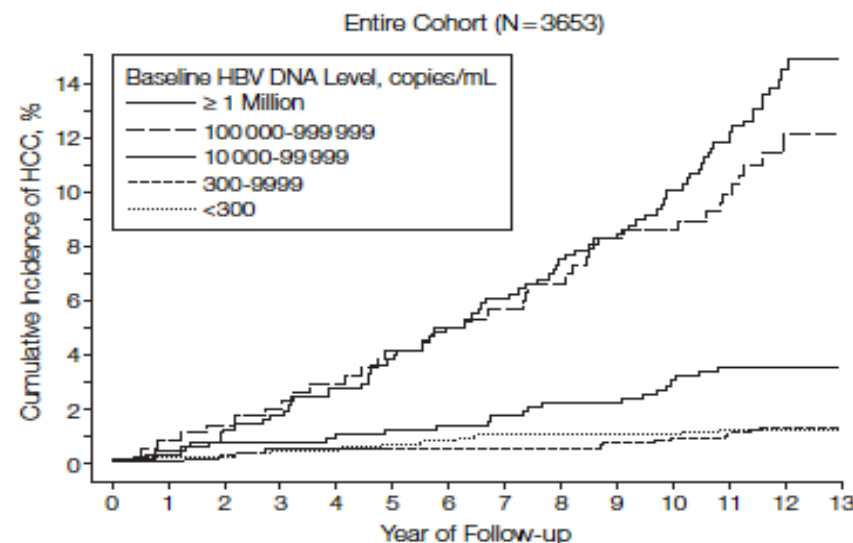


Post-RFA



Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level

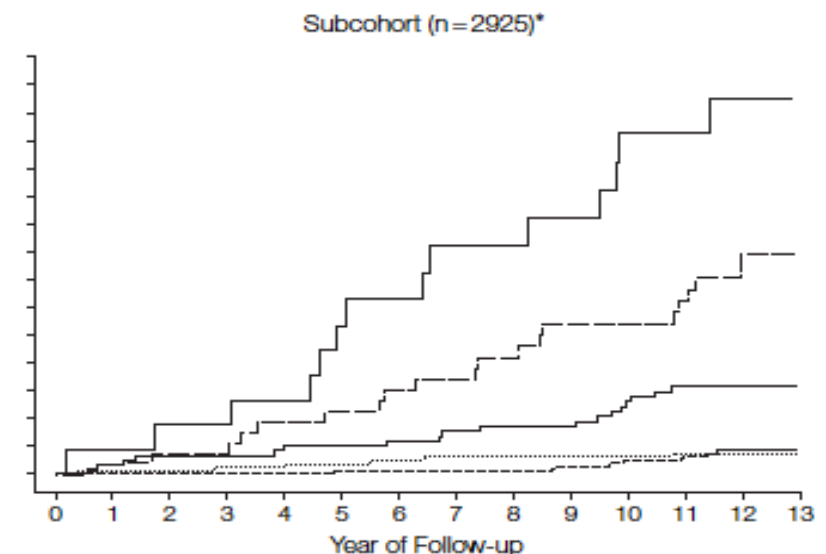
JAMA. 2006;295:65-73



No. at Risk

Baseline HBV DNA Level, copies/mL

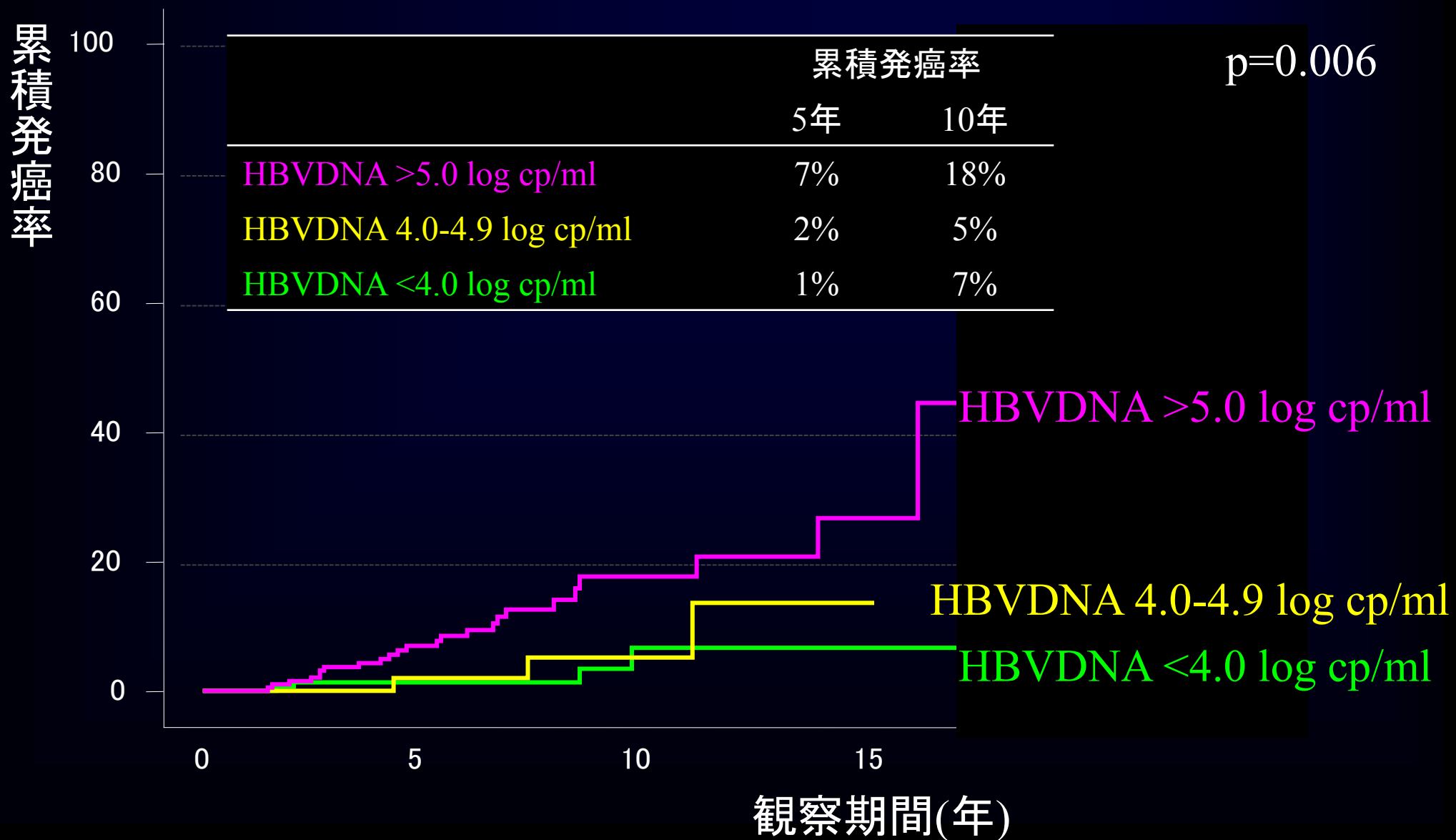
≥ 1 Million	627	621	611	604	593	582	571	561	550	541	528	513	499	414
100 000-999 999	349	346	342	338	333	327	321	317	310	304	302	294	288	228
10 000-99 999	643	637	633	633	627	625	622	615	609	606	597	588	586	490
300-9999	1161	1155	1146	1139	1137	1131	1129	1123	1119	1113	1102	1091	1082	879
<300	873	865	862	854	850	845	836	826	823	819	814	807	802	720



116	115	113	113	111	108	105	101	101	100	95	94	92	78
271	271	269	268	265	262	259	256	250	246	246	241	237	186
595	590	586	586	581	580	578	572	568	566	557	548	546	454
1104	1099	1095	1090	1088	1082	1080	1074	1070	1065	1055	1044	1036	847
839	832	830	823	819	815	806	797	794	790	786	780	775	697

ウイルス量が多い症例で発癌率が高い

HBV持続感染例(核酸アナログ非投与例)からの発癌HBVDNA量



厚生労働省研究班の治療基準

治療対象は、

① ALT値

- $\geq 31 \text{ IU/L}$

② HBVDNA

- HBe抗原陽性 $\rightarrow \text{HBVDNA} \geq 5 \text{ log cp/mL}$
- HBe抗原陰性 $\rightarrow \text{HBVDNA} \geq 4 \text{ log cp/mL}$
- 肝硬変 $\rightarrow \text{HBVDNA} \geq 3 \text{ log cp/mL}$

厚労省研究班のガイドライン

抗ウイルス治療の適応基準は拡大している

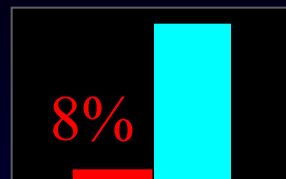
治療基準	ALT値	HBV DNA	その他
～2007年	正常値の1.5 倍以上	基準記載なし (海外では $\geq 5 \log/\text{ml}$)	
2008年版	31 IU/L以上	HBe抗原(+): $\geq 5 \log/\text{ml}$ HBe抗原(-): $\geq 4 \log/\text{ml}$	肝細胞癌治療後 も治療適応
2009年版		肝硬変: $\geq 3 \log/\text{ml}$	肝硬変の治療基 準を明記

症例: 50歳代、男性

5年間の発癌予測アルゴリズム

AST 24 IU/l
ALT 23 IU/L
Plt $11.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$
HBVDNA 5.6 log/ml

AM未治療例 (n=396)



■ 発癌
■ 非発癌

<40歳

Age

≥40歳

HBVDNA

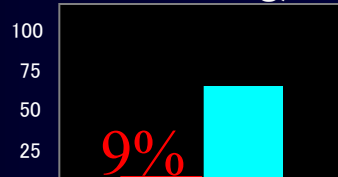
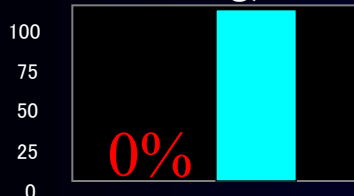
HBVDNA

≤5.8 log/ml

>5.8 log/ml

≤4.8 log/ml

>4.8 log/ml



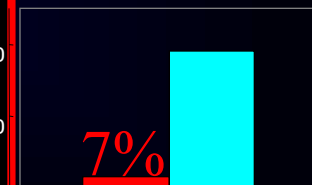
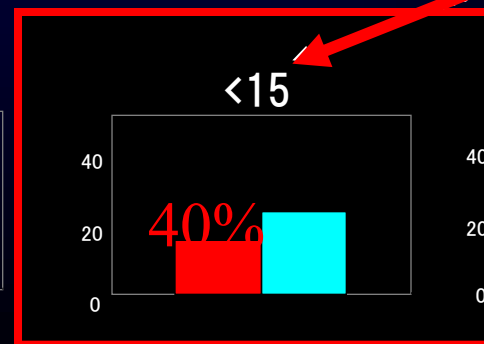
...



Platelet

<15

≥15

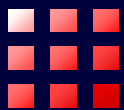


B型慢性肝炎におけるインターフェロン(IFN)による肝発癌抑制のメタ解析

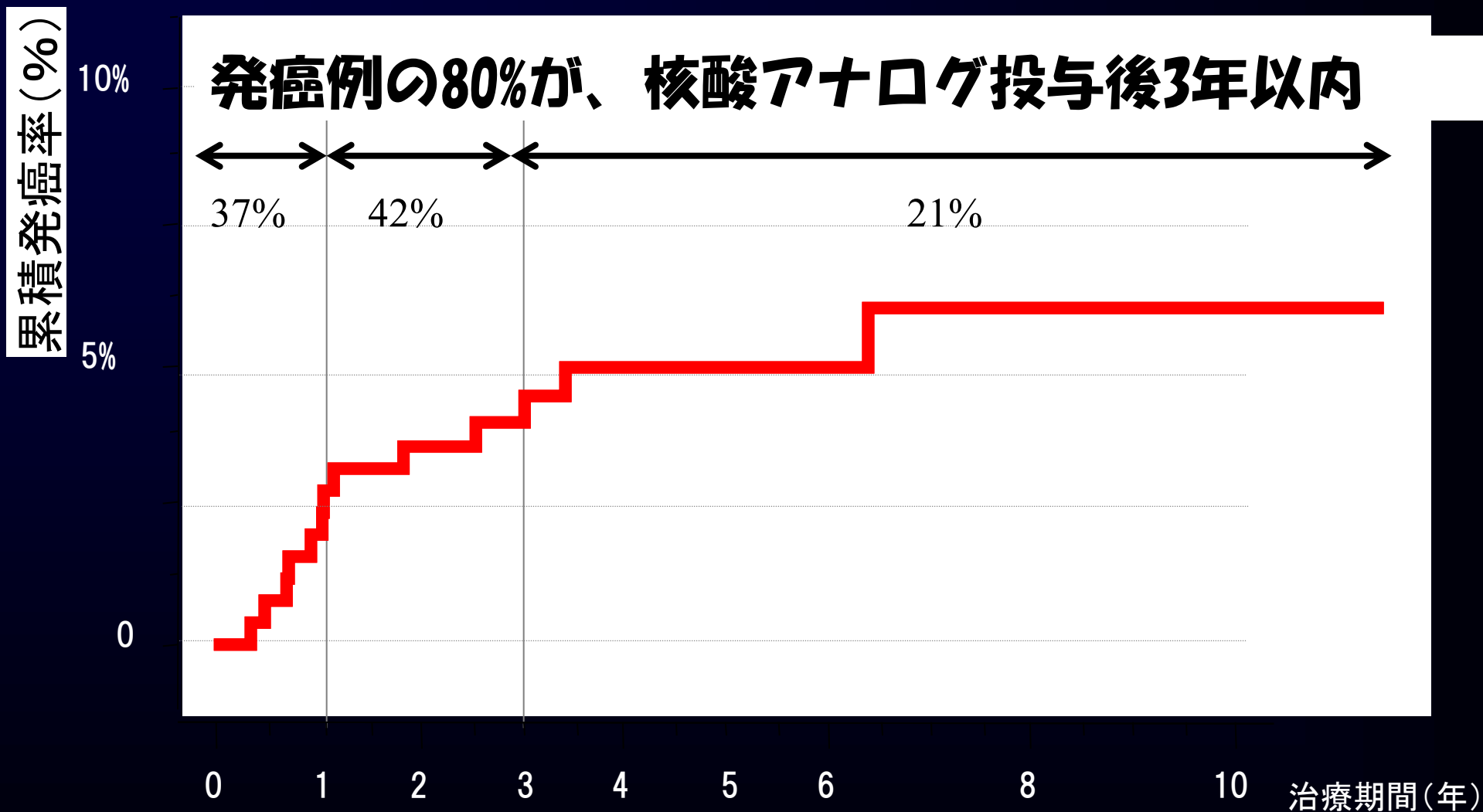
	インターフェロン (n/N)	コントロール (n/N)	観察期間 (年)	リスク比	95%信頼区間
Fattovichら(1997)	4 / 40	6 / 50	7.2	0.83	0.25 ~ 2.75
Krogsgaardら(1998)	2 / 210	1 / 98	4.7	0.93	0.09 ~ 10.17
Benvegnaら(1998)	1 / 13	7 / 24	6	0.26	0.04 ~ 1.92
IIHCSG (1998)	8 / 49	18 / 97	5.8	0.88	0.41 ~ 1.88
Ikedaら (1998)	10 / 94	51 / 219	7	0.46	0.24 ~ 0.86
Di Marcoら (1999)	2 / 109	6 / 193	7.8	0.59	0.12 ~ 2.87
Mazzellaら (1999)	1 / 33	2 / 31	7.2	0.47	0.04 ~ 4.92
Yuenら (2001)	6 / 208	0 / 203	8.9	12.69	0.72 ~ 223.8
Tangkijvannichら (2001)	2 / 67	9 / 72	5	0.24	0.05 ~ 1.07
Papatheodoridisら(2005)	17 / 209	15 / 195	6	1.06	0.54 ~ 2.06
Truongら (2005)	1 / 27	0 / 35	6.5	3.86	0.16 ~ 91.2
Linら(2007)	5 / 233	16 / 233	6.5	0.31	0.12 ~ 0.84
全体	59 / 1,292	131 / 1,450		0.66	0.48 ~ 0.89

B型慢性肝炎におけるラミブジンによる肝発癌抑制効果のメタ解析

	ラミブジン (n/N)	コントロール (n/N)	観察期間 (年)	リスク比	95%信頼区間
Liawら (2004)	17 / 436	16 / 215	2.7	0.52	0.27 ~ 1.02
Matsumotoら (2005)	4 / 377	50 / 377	2.7	0.08	0.03 ~ 0.22
Papatheodoris ら(2005)	5 / 201	15 / 195	3.8	0.32	0.12 ~ 0.87
Yuen ら(2007)	1 / 142	3 / 124	3.8	0.29	0.03 ~ 2.76
Eun ら (2007)	5 / 111	36 / 111	4.4	0.14	0.06 ~ 0.34
全体	32 / 1,267	120 / 1,022		0.22	0.10 ~ 0.50
サブ解析					
肝硬変	17 / 436	71 / 317		0.17	0.04 ~ 0.79
非肝硬変	9 / 488	31 / 386		0.21	0.10 ~ 0.47

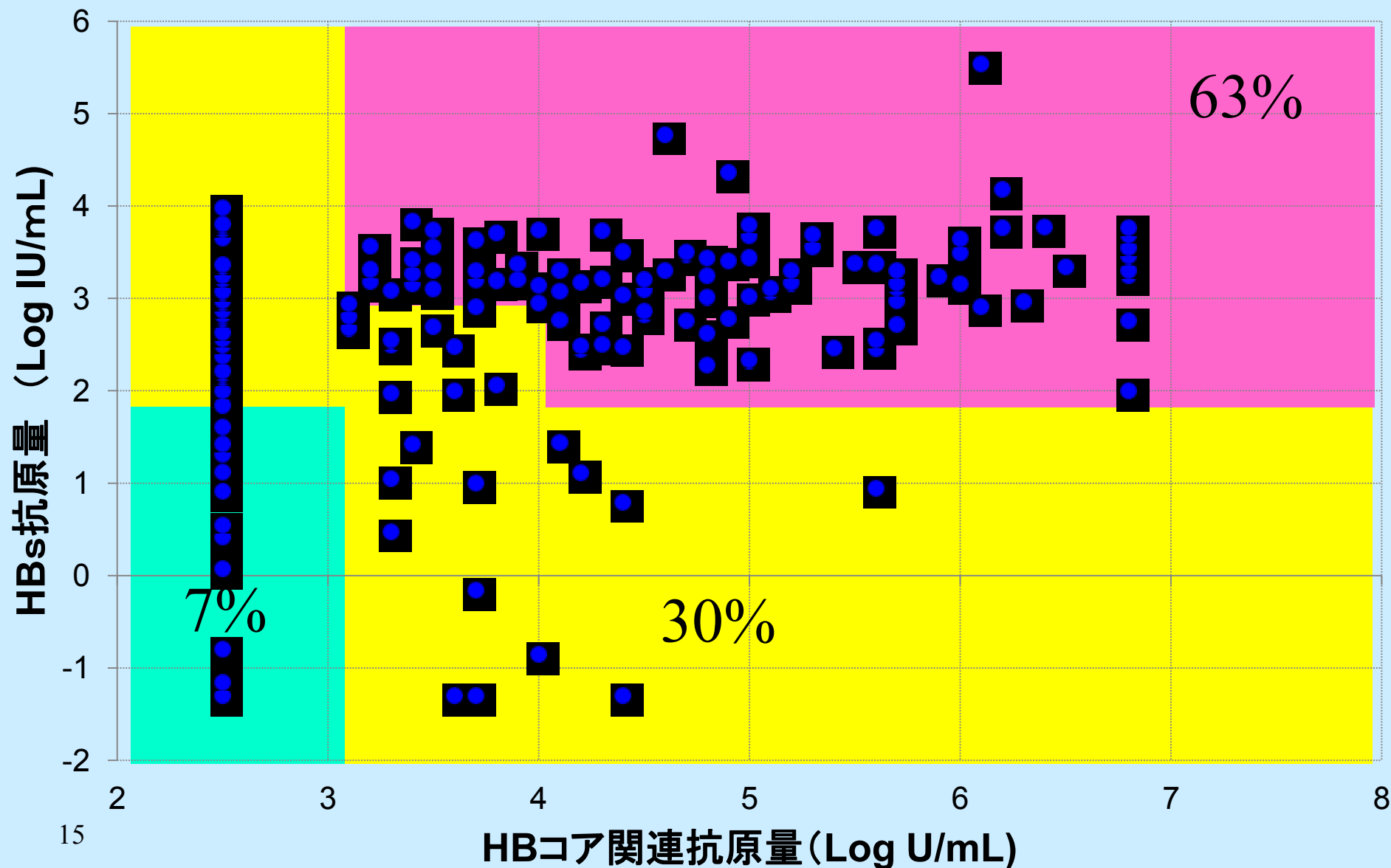


核酸アナログ治療中の発癌



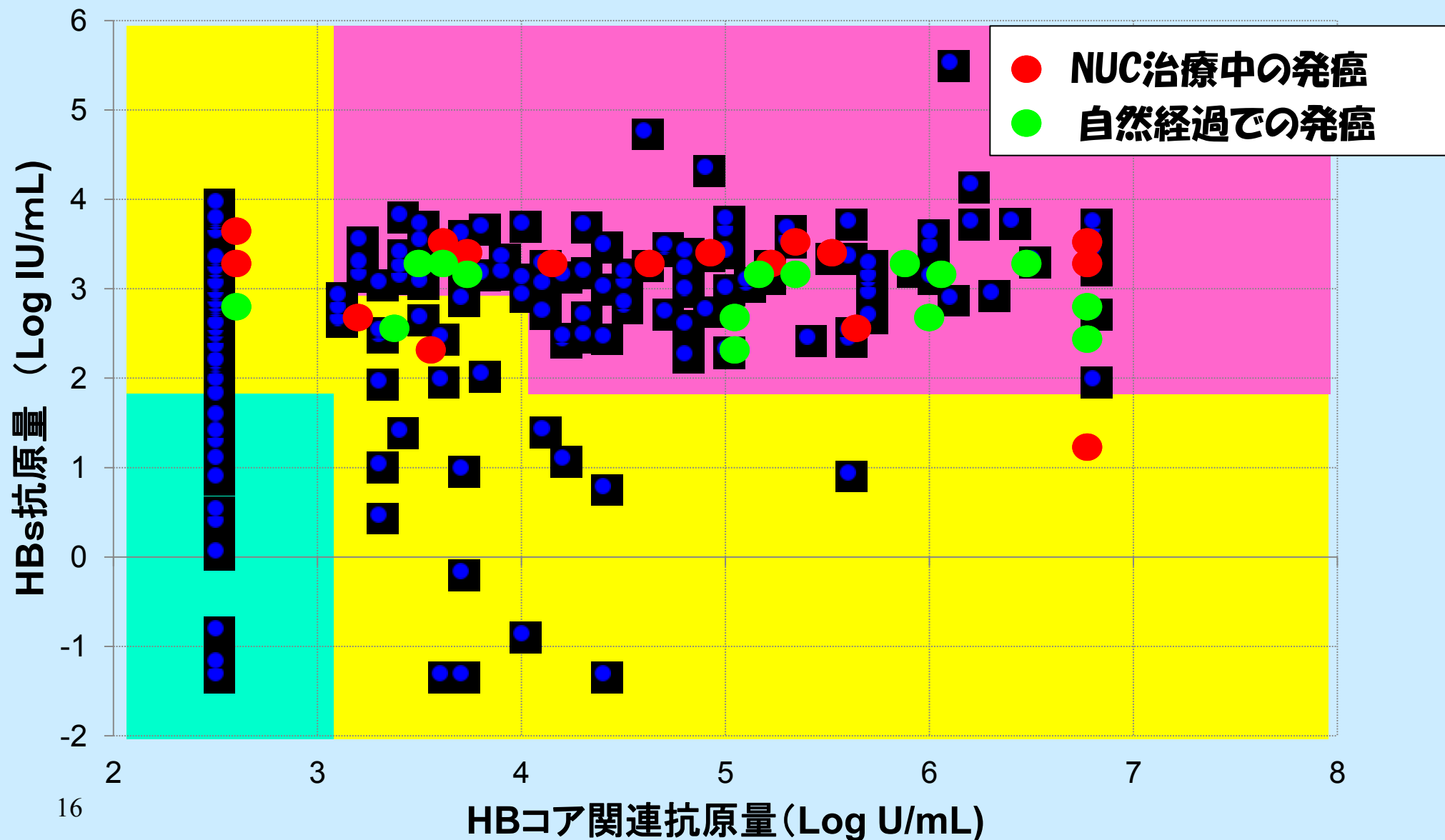


核酸アナログ継続治療172例における HBs抗原量とHBコア関連抗原量



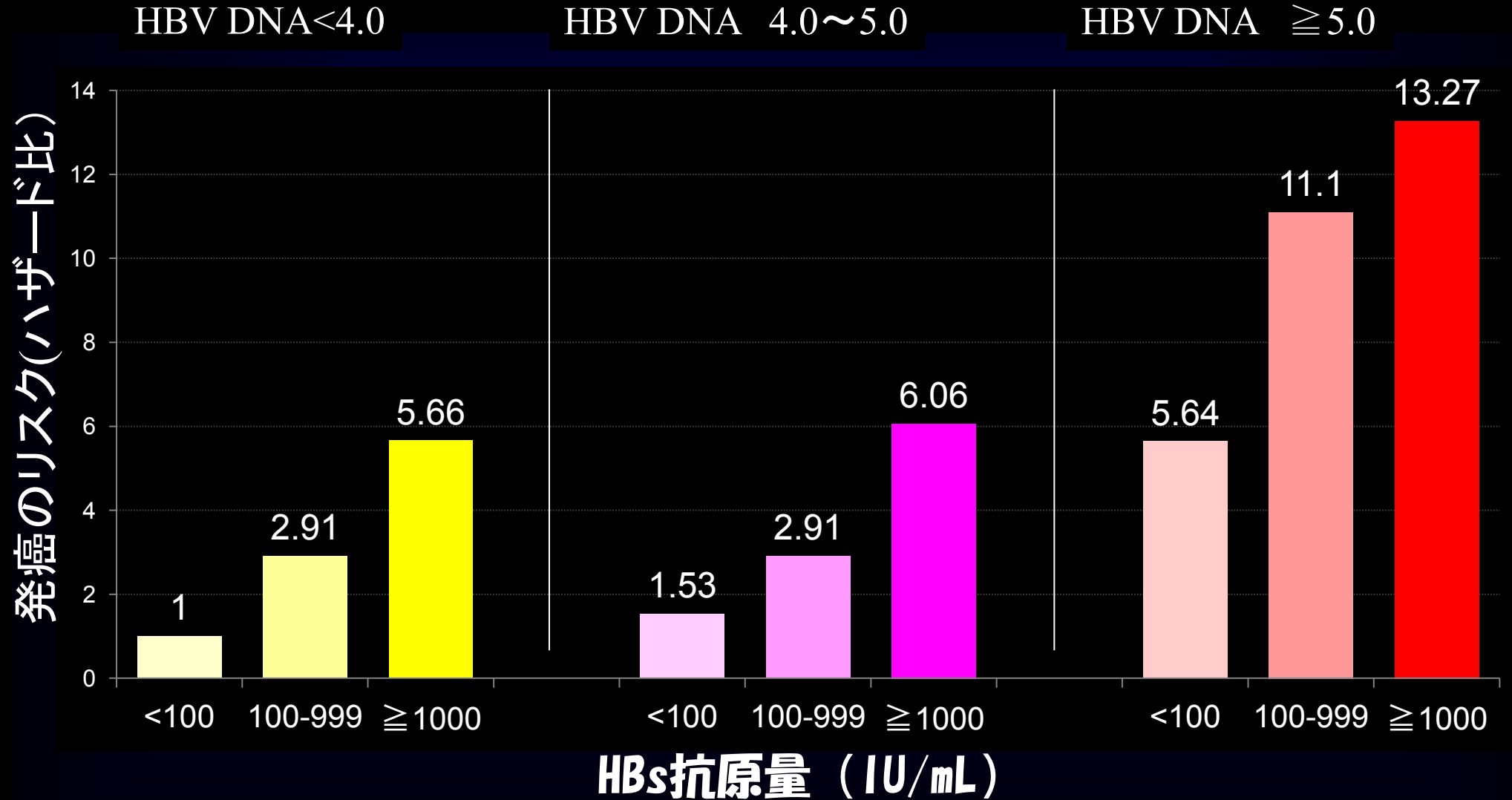


核酸アナログ治療中の発癌と HBs抗原量とHBコア関連抗原量



HBs抗原量と発癌リスク

HBV DNA量による層別解析(台湾の自然経過)



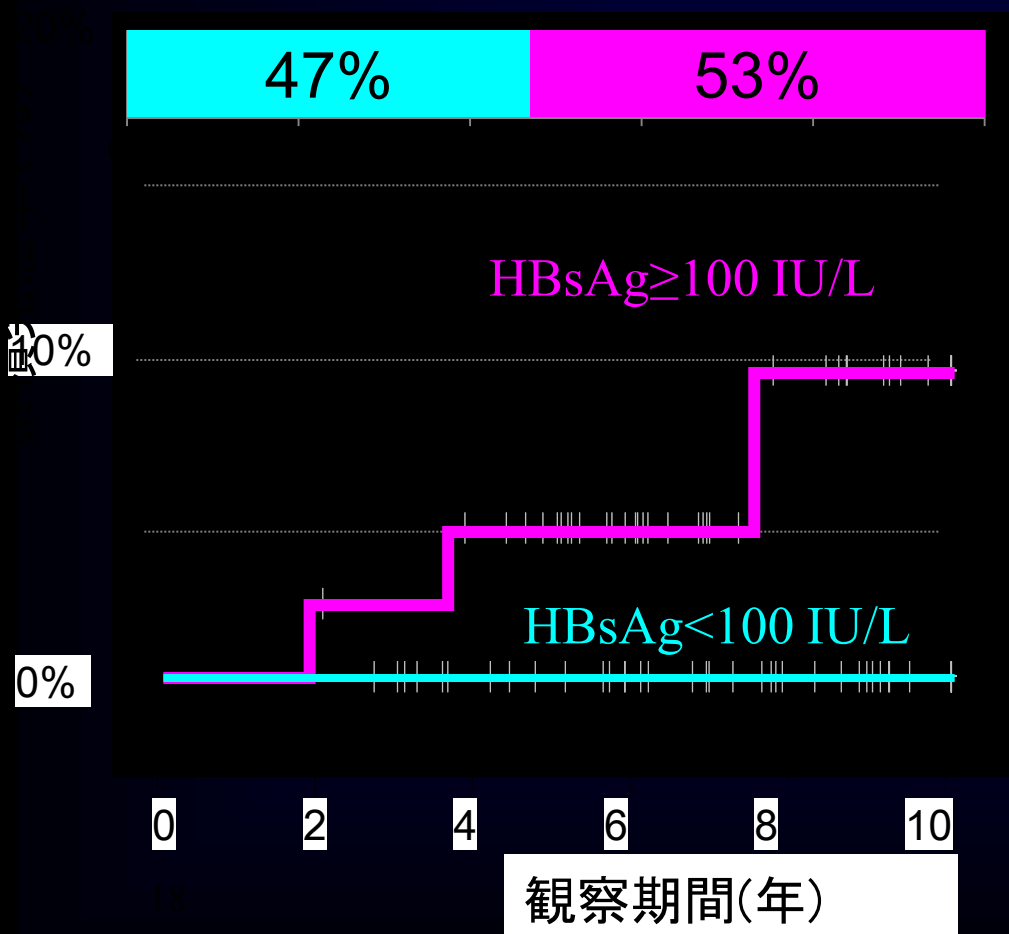


HBs抗原量と発癌

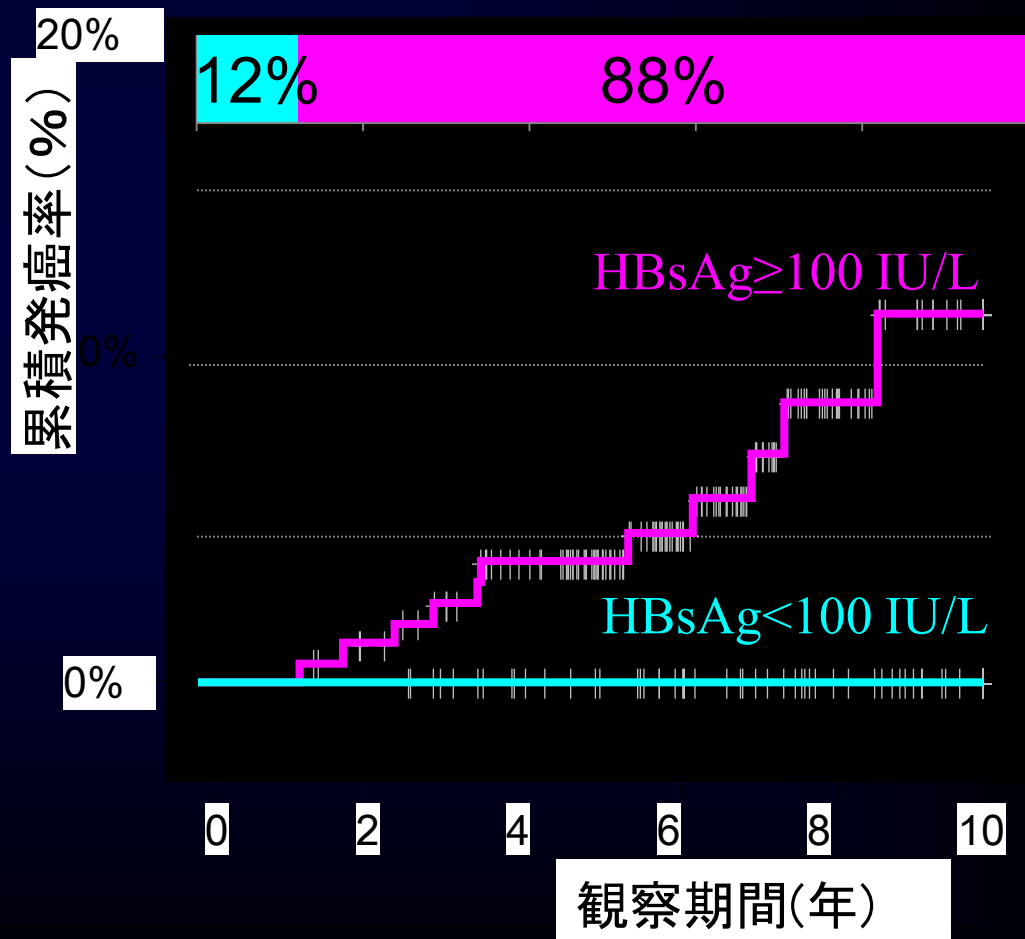
HBV DNA量による層別解析

武蔵野赤十字病院 n=284

HBV DNA <5.0 Log cp/mL



HBV DNA ≥5.0 Log cp/mL



核酸アナログ治療を中止するための工夫

Peg-interferon Sequential療法

核酸アナログ長期継続



HBV増殖の
抑制が目標

Sequential療法

核酸アナログ

PEG-IFN(48週間)

治療終了

Drug Freeが目標

↔
4週併用

インターフェロンα2b

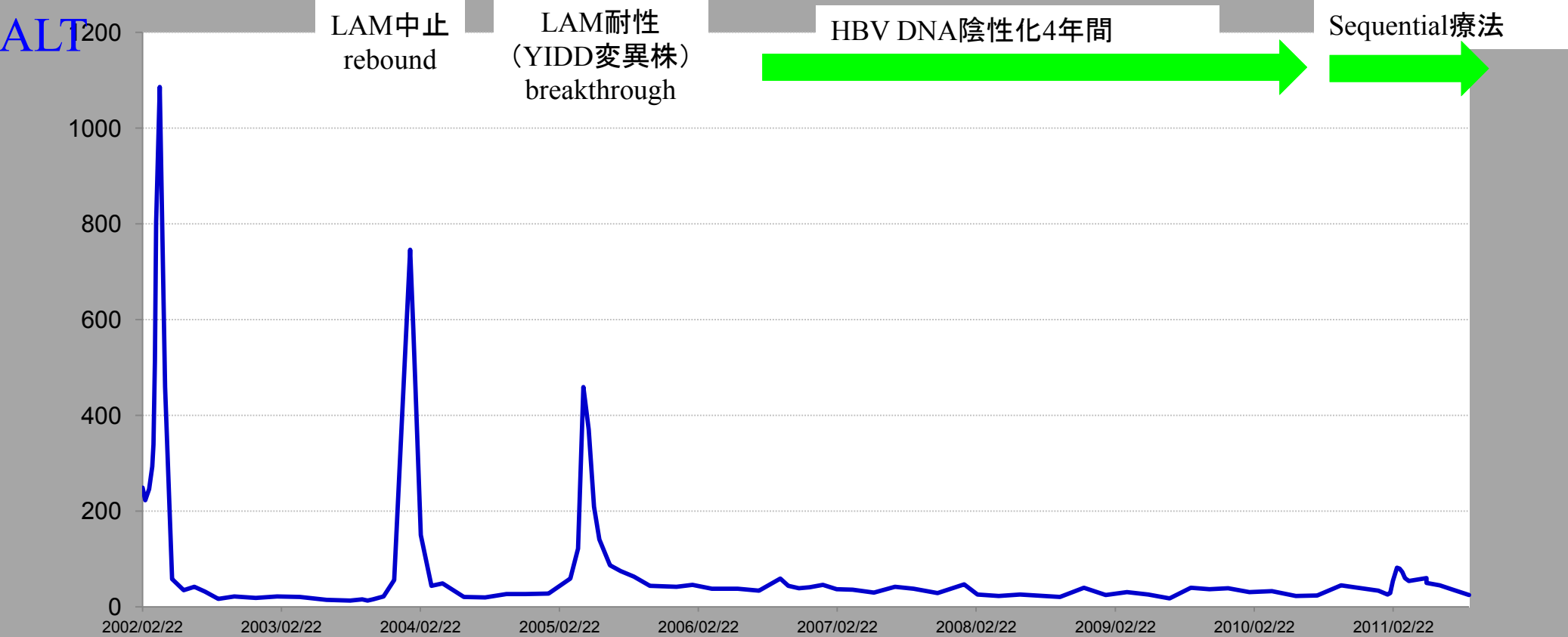
ペグ
インターフェロン

ラミブジン

ラミブジン

ラミブジン+アデホビル

HBV DNA	8.6	(-)	7.6	(-)	7.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



インターフェロンα2b

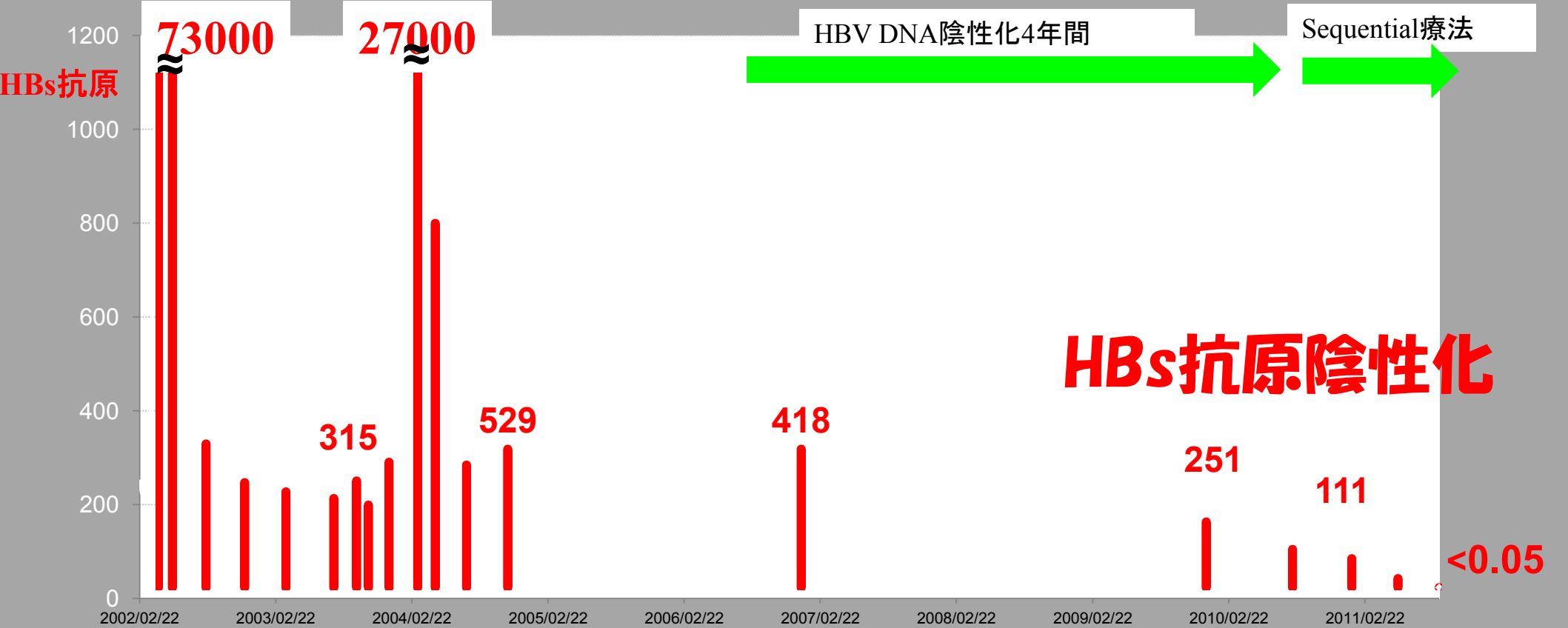
ペグ
インターフェロン

ラミブジン

ラミブジン

ラミブジン+アデホビル

HBV DNA	8.6	(-)	7.6	(-)	7.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

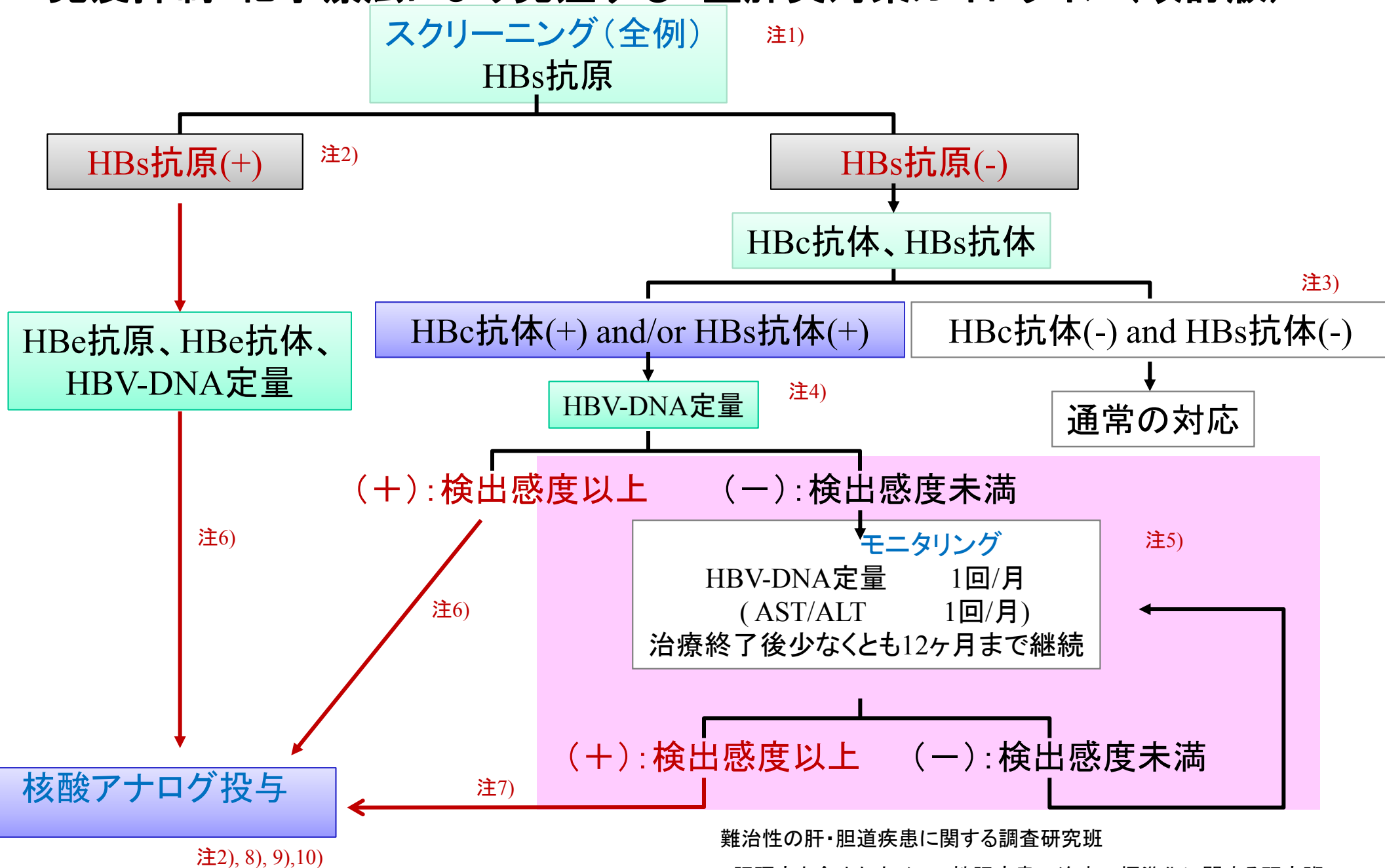


422人 RA患者（平均62.3歳・日本人）
 ⇒HBc抗体またはHBs抗体陽性（n=135、32%）からの
HBV再活性化 7/135 (5.2%)

Patients characteristics	Presenting HBV reactivation (n = 7)	Without HBV reactivation (n = 128)	P-value (OR)
年齢	63.3 ± 12.9	62.3 ± 12.9	
女性 (%)	5 (71.4%)	4 (3.1%)	
リウマチ罹病期間(年)	3.8	3.9	0.439
生物学的製剤	6 (85.7%)	52 (40.6%)	0.008 (10.9)
ヒュムラ			0.382
エンブレル	5 (71.4%)	32 (25%)	0.001 (6.9)
レミケード		17 (13.3%)	0.940
アクテムラ		3 (2.3%)	0.175
Methotrexate (MTX)	6 (85.7%)	60 (46.9%)	0.200
Mean dose	11.7 mg	6.7 mg	0.980
ステロイド (PSL)	5 (71.4%)	47 (36.7%)	0.070
Mean dose	3.4 mg	5.2 mg	0.380

リウマチ生物製剤 + α による
 HBV再活性化

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)*

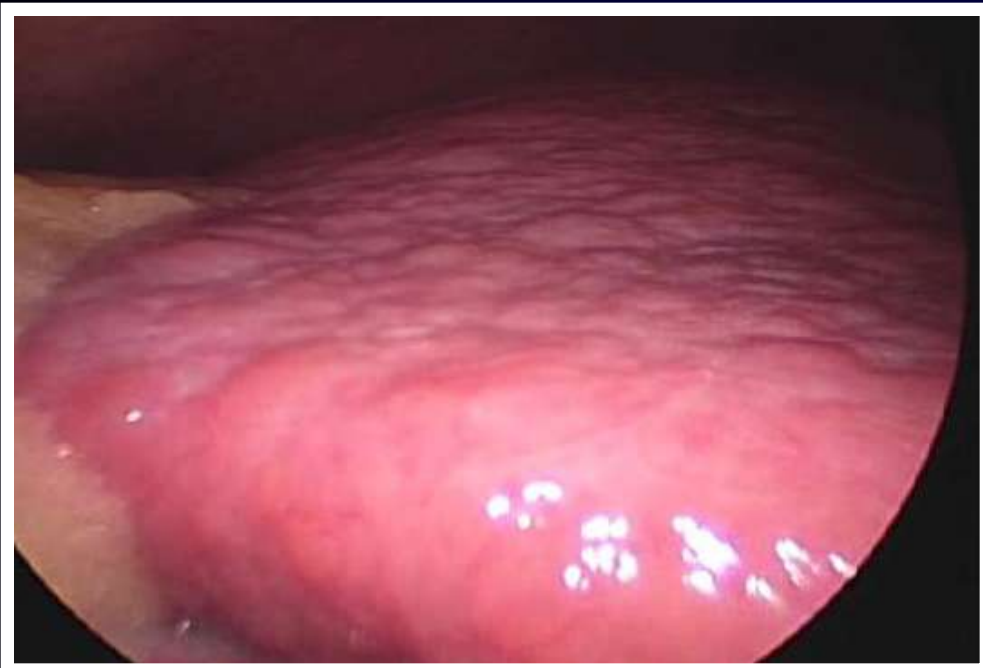


難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班

C型肝炎インターフェロンでウイルスが排除された 人の治療前後の腹腔鏡所見

治療前



治癒5年半後



データマイニングによる PEG-IFN/RBV併用療法の治療効果予測

一般検査によるSVR(著効)予測モデル

Model building n=506



47%

年齢

50歳未満

n=115



70%

50歳以上

n=391



41%

AFP

8 ng/ml未満

n=90



77%

8 ng/ml以上

n=25



44%

血小板

12万以下

n=298



47%

12万未満

n=93



22%

γGTP

40 U/l未満

n=168



57%

40 U/l以上

n=130



34%

性別

男性

n=72



72%

女性

n=96



46%

性別

男性

n=68



43%

女性

n=62



24%

一般検査によるSVR(著効)予測モデル

対象

- ・治療期間24週-48週
- ・検査データ欠損なし
- ・800例:モデル作成506例、検証294例

青字:モデル作成群の著効率

黄字:内部検証群の著効率

赤字:八橋班(外部検証)の著効率



47%

44% 46%

≥50 yrs

Age

<50 yrs



70%

AFP

<8 ng/ml

≥8 ng/ml



77%

77% 70%



44%

44% 43%

≥12

Platelet

<12



41%



47%



22%

30% 32%

GGT

<40 U/l

≥40 U/l



57%



34%

Male

Female

Male

Female

Gender

Gender



72%

71% 59%



46%

55% 49%



43%

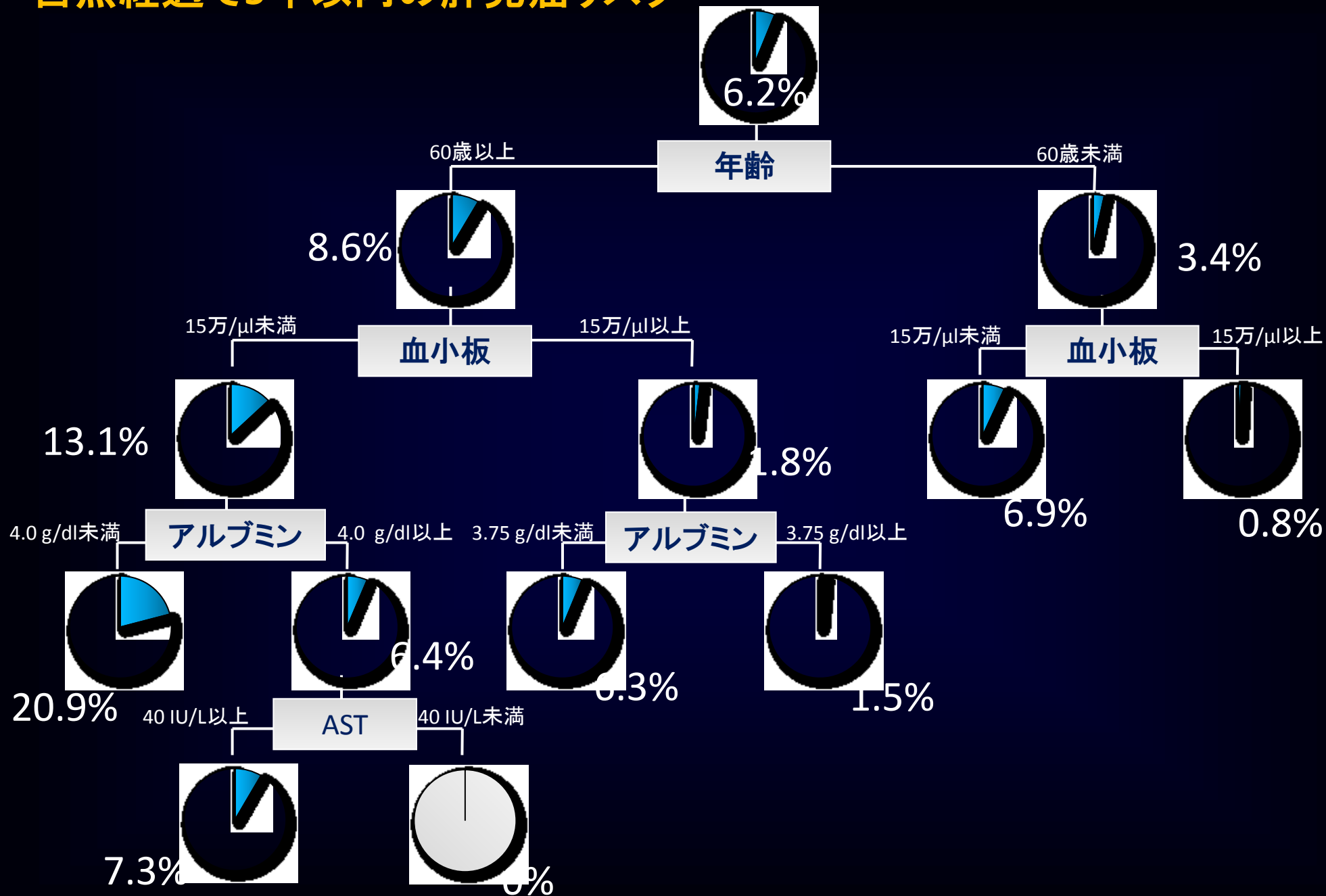
41% 41%



24%

17% 25%

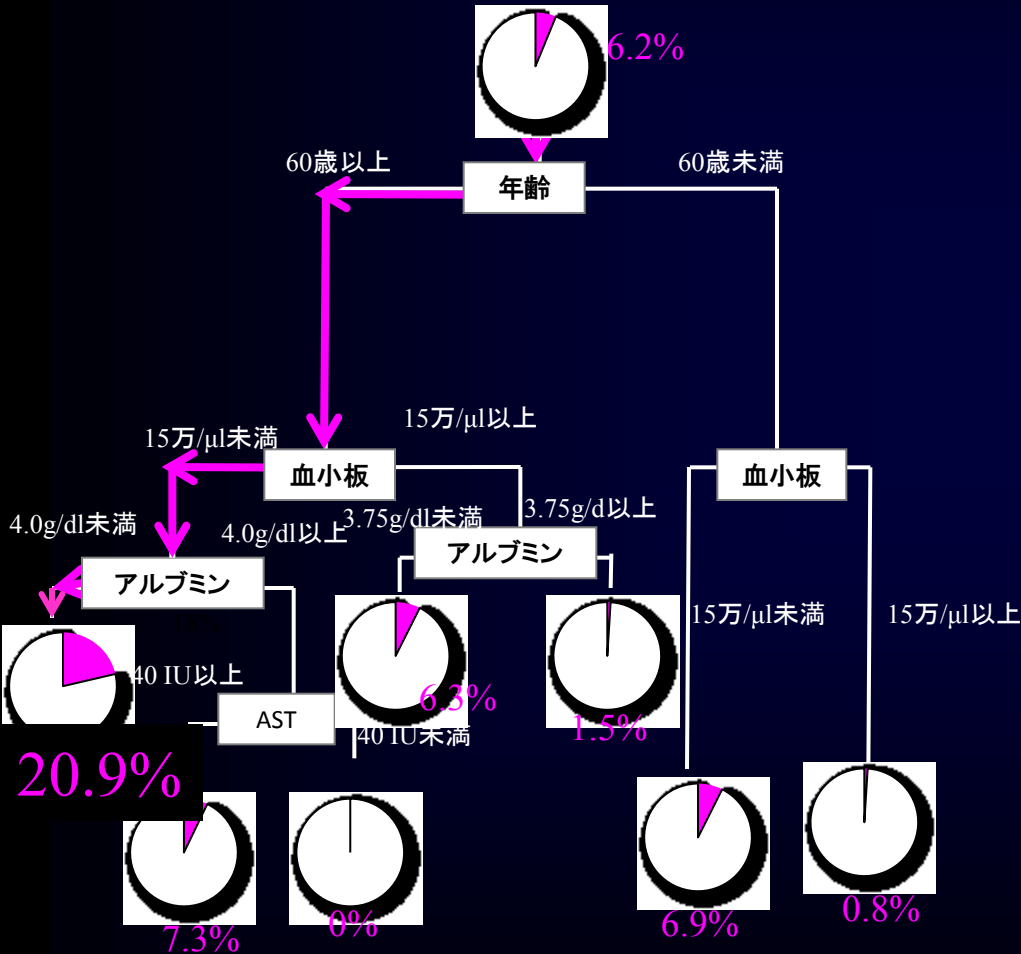
自然経過で5年以内の肝発癌リスク



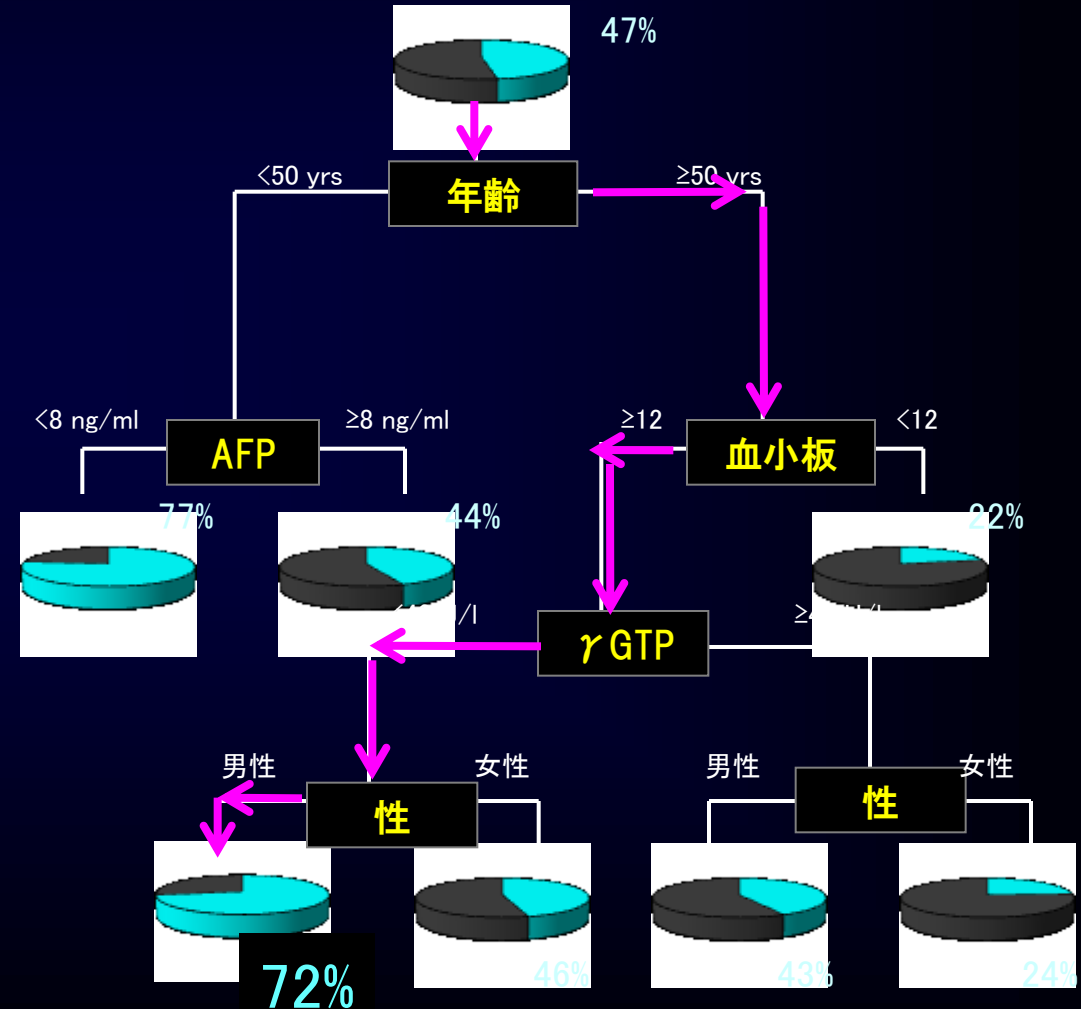
発癌と治療効果予測モデルの臨床応用

症例：60歳、男性、Genotype1b、HCV RNA 6.5 log cp/ml
 Plt 14.7万、Alb 3.6 g/dl、AST 46 IU/L、GGT 34 IU/L

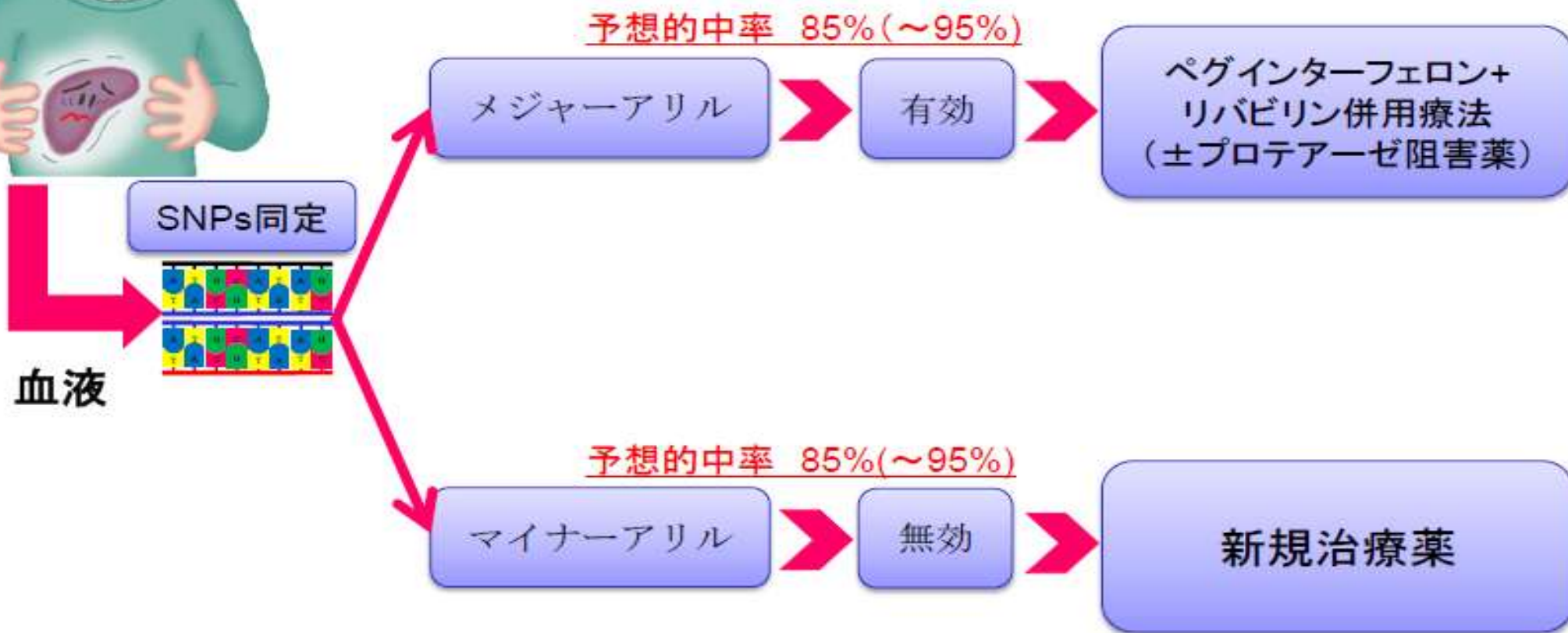
5年以内発癌予測モデル



一般検査によるSVR予測モデル



ペグインターフェロン+リバビリン併用療法 治療効果を規定する遺伝要因 ～*IL28B*(インターフェロンλ)領域 遺伝子多型(SNPs)



IL28B SNPのgenotypeの分布と頻度

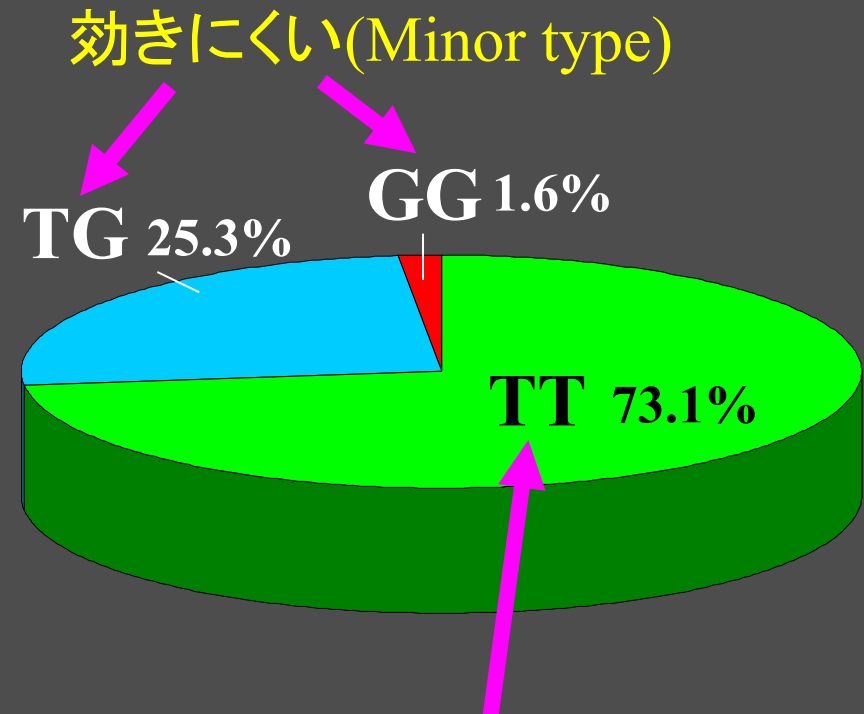
世界分布



Tomas D et al. Nature 2009を改変

rs8099917

IL28B遺伝子のタイプ (n = 865)

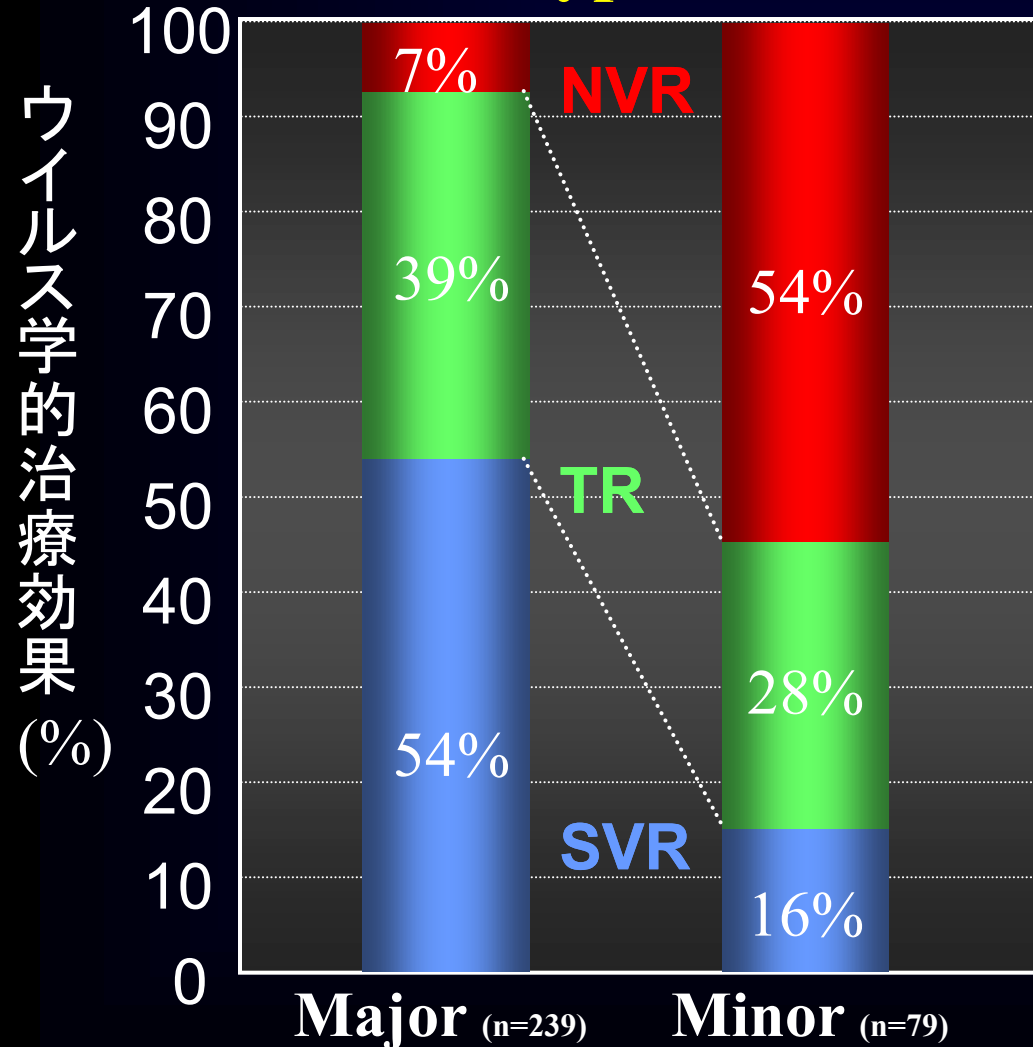


武蔵野赤十字病院の場合

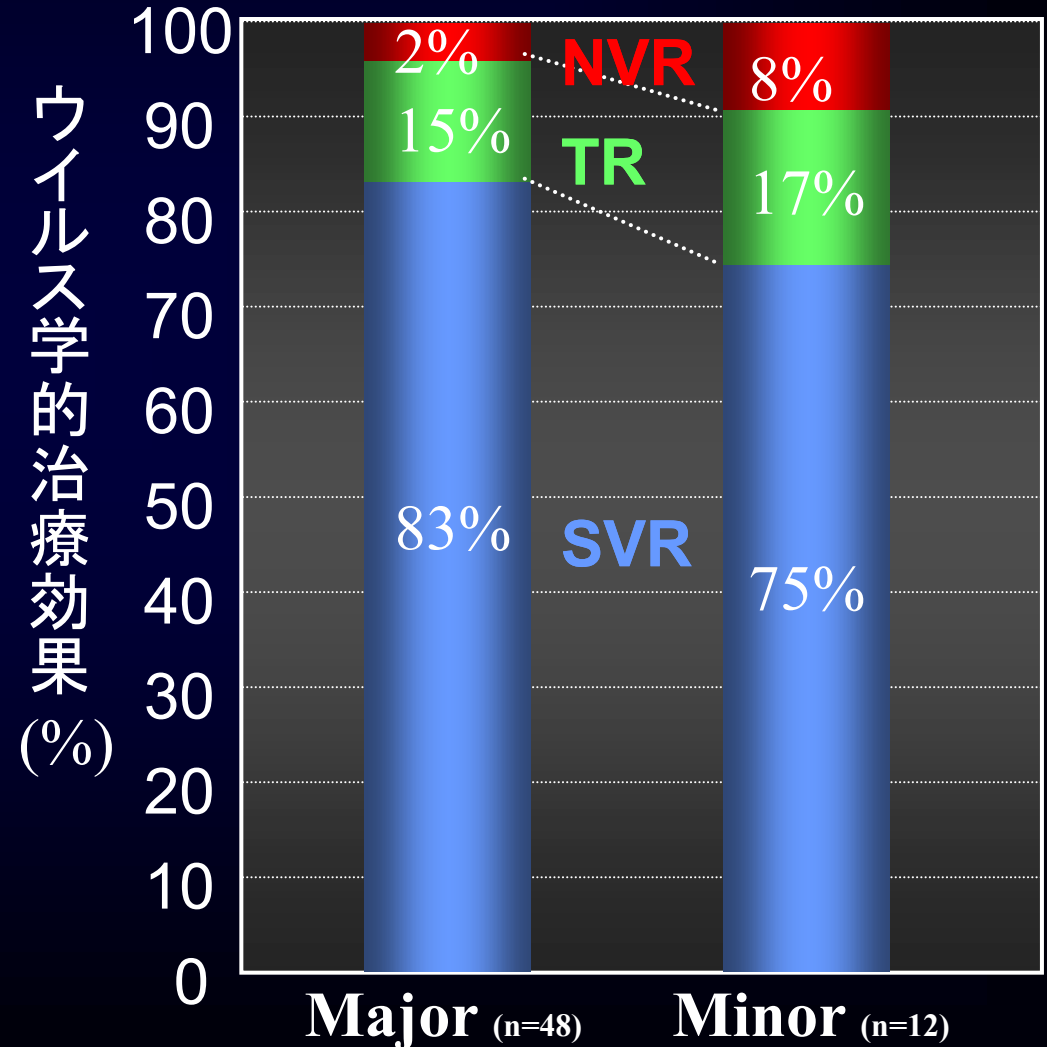
IL28B近傍SNP別(rs8099917)のウイルス学的治療効果

PEG-IFN α / Ribavirin 併用療法 PP解析

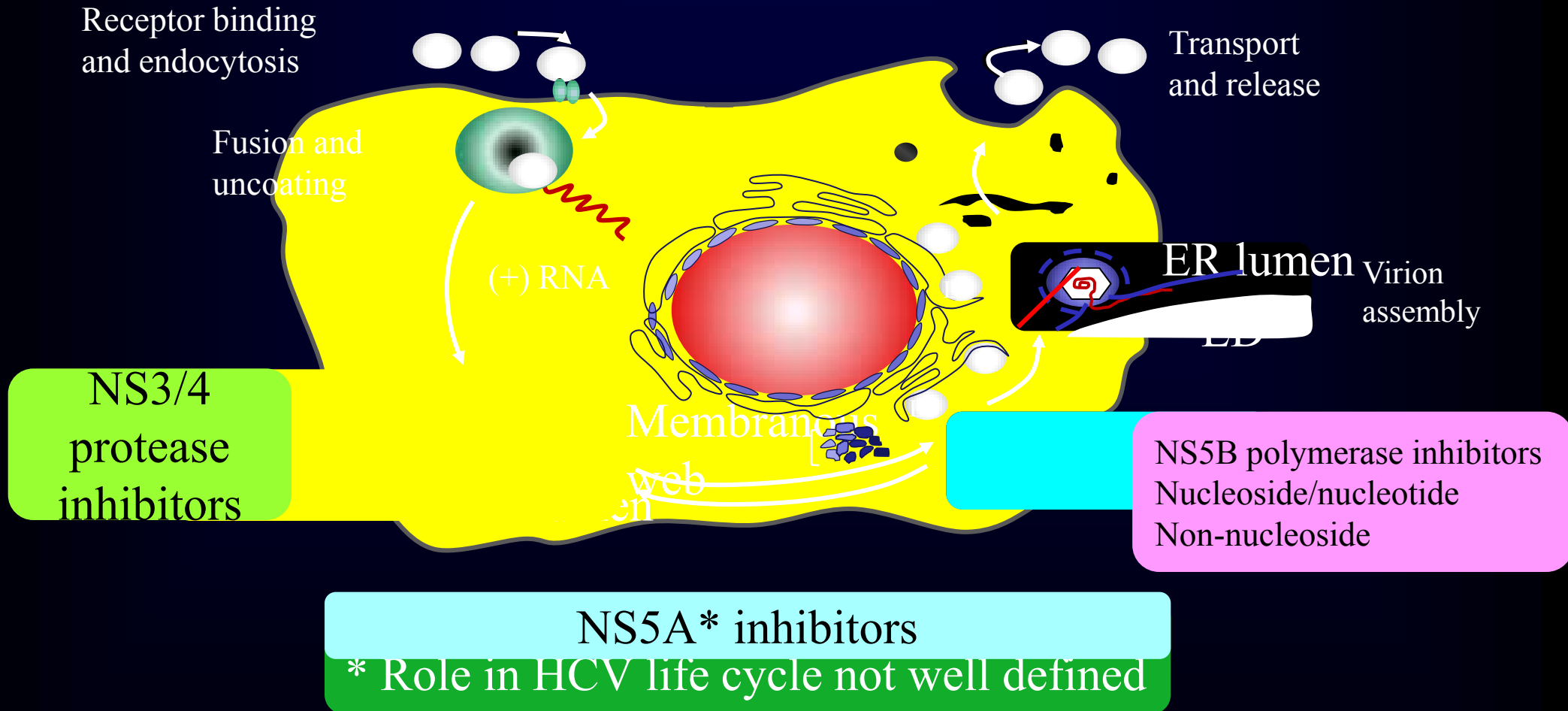
Genotype 1 (n=318)



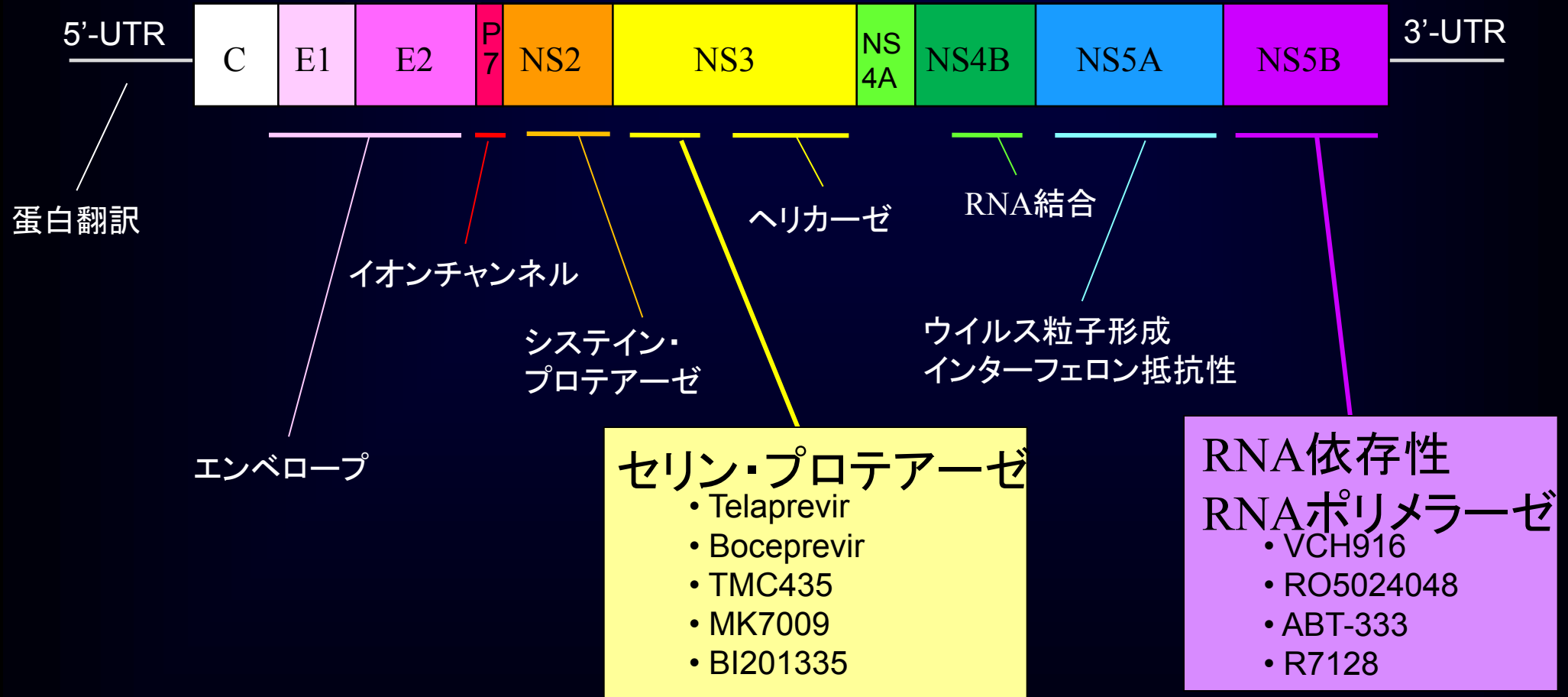
Genotype 2 (n=60)



開発中DAAの標的

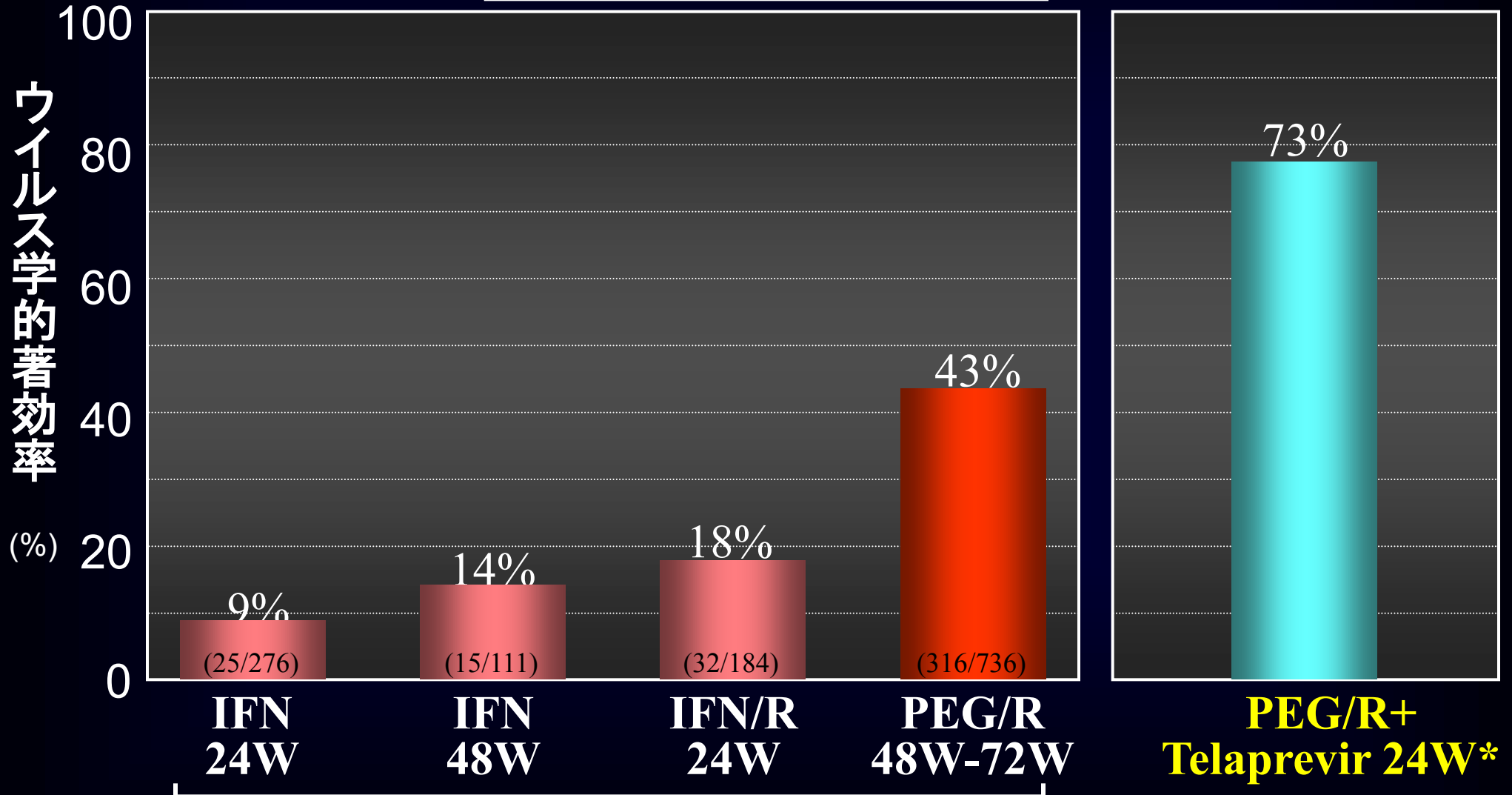


HCVゲノムの構造とその機能



インターフェロン治療成績の変遷

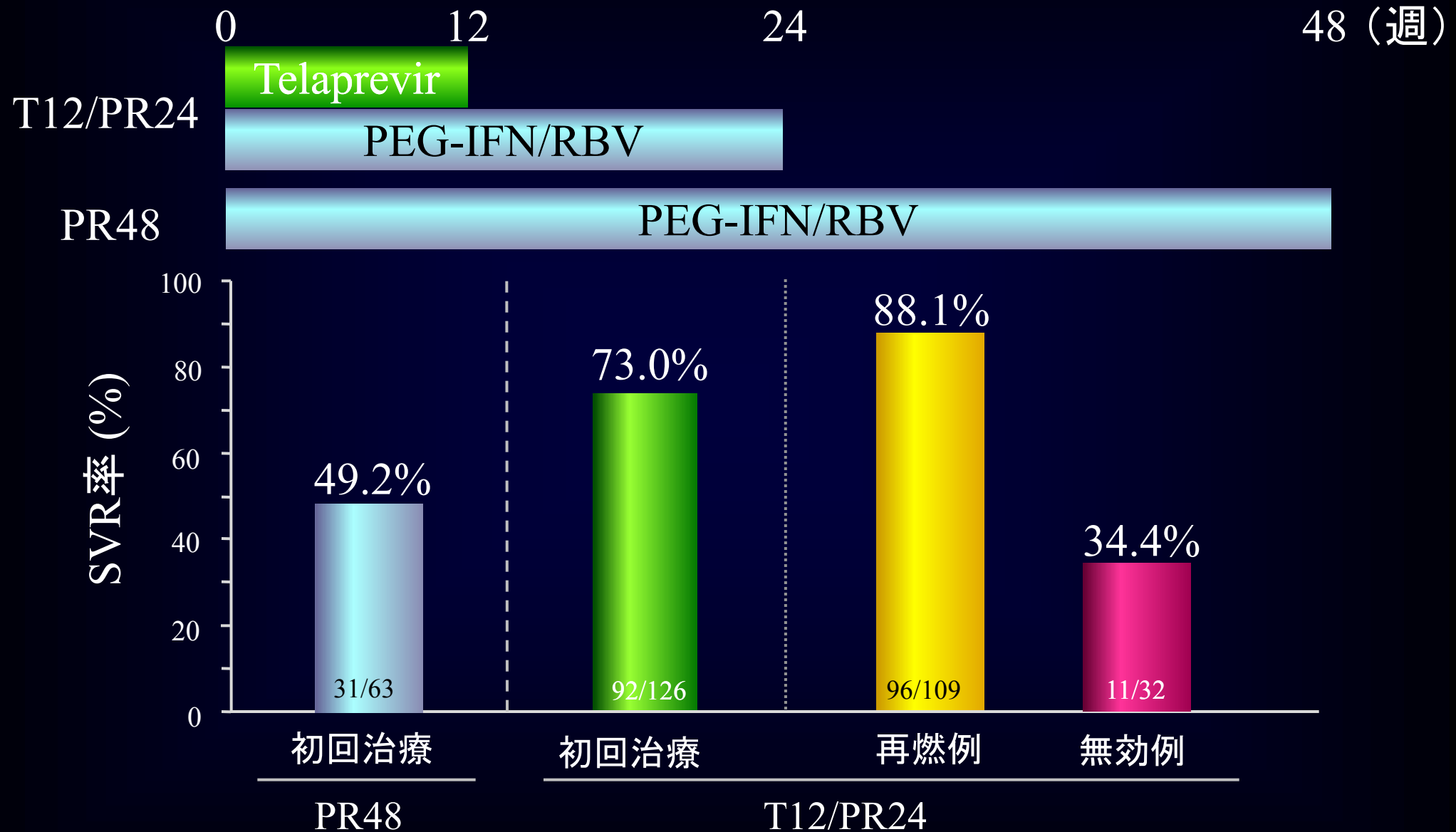
遺伝子型1型高ウイルス量



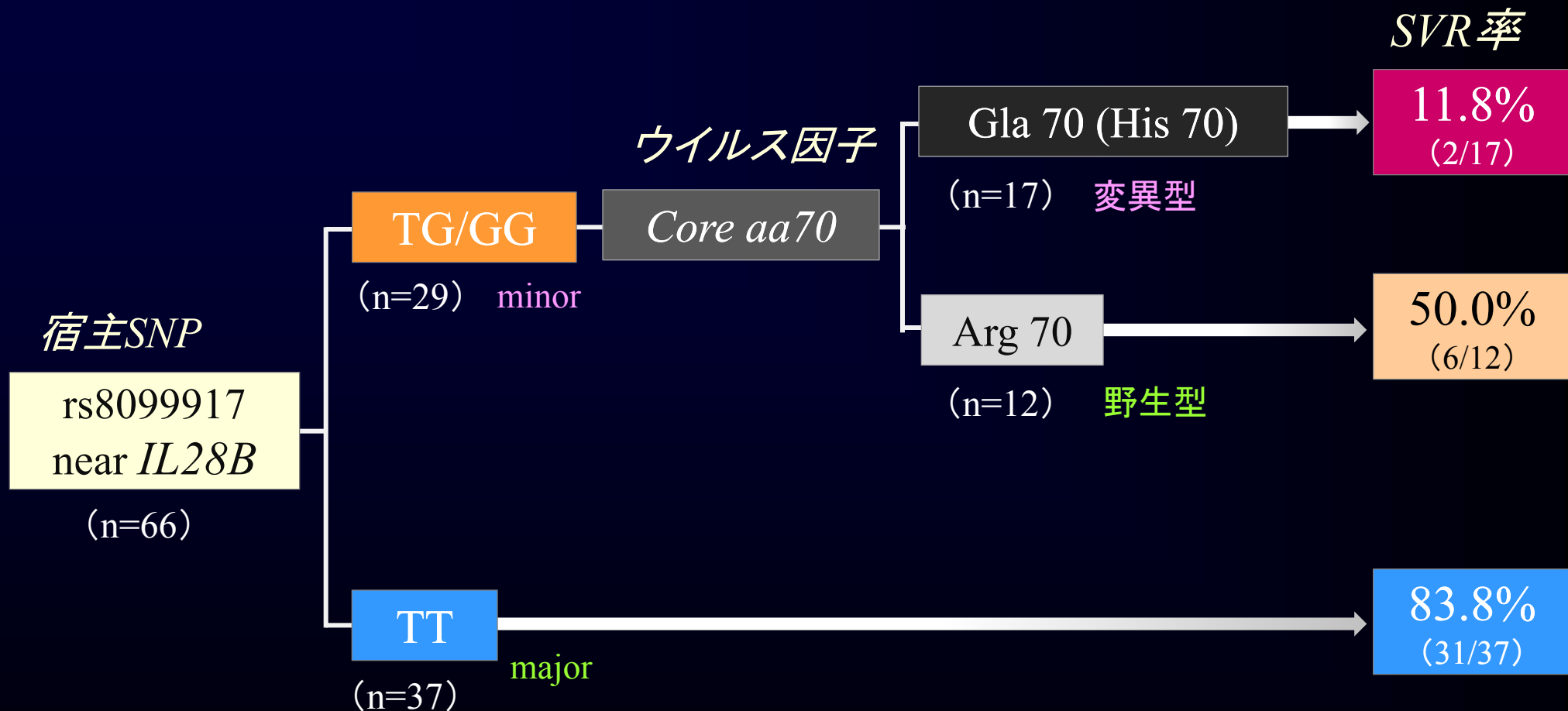
武蔵野赤十字病院のデータ

*Clinical trial

国内PⅢ臨床試験：TVR/PEG/RBV併用療法SVR率



国内Telaprevir / PEG-IFN/ RBV併用療法 HCV アミノ酸置換とIL28B遺伝子多型によるSVR率



平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron (24週間) + Ribavirin:Rebetol (24週間) + Telaprevir :Telavic (12週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)

★ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子である*IL28B*の遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異(ISDR及びCore領域aa70)等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

★ 年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、PEGIFN α または β + Ribavirin併用療法を選択する。

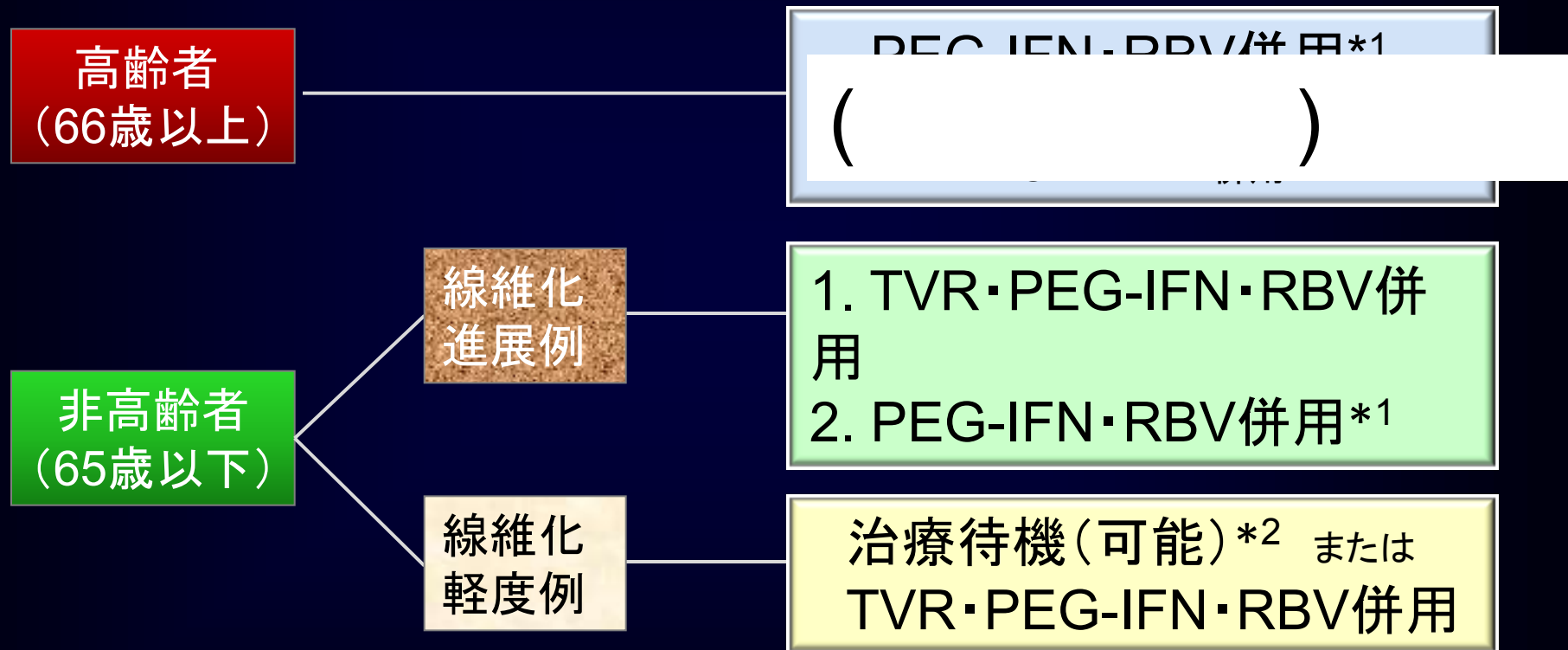
★ Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。

Genotype1・高ウイルス量症例でTelaprevirを含む3剤併用療法を開始にあたっての宿主側の因子 (*IL28B*) およびウイルス側の因子 (ISDR及びCore aa70) からみた治療適応

1. *IL28B* の遺伝子rs8099917が **TT**の症例、又はTG,GGでISDRがMutant(≥2), Core aa70がWildの症例は、Telaprevirを含む3剤併用療法の治療効果が高いことから3剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb値、性別等からTelaprevirを含む3剤併用療法が困難と予測される場合は、PEGIFN α または β IFN+Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
2. *IL28B* の遺伝子rs8099917が **TG, GG**で、ISDRがWild(0-1)、Core aa70が Mutantの症例は、IFN+Ribavirin併用療法での治療効果が低いことからTelaprevirを含む3剤併用療法の選択を考慮する。
3. Peg-IFN+Ribavirin無効例で、3剤併用療法の治療期間を24週間から48週間(T12/PR48)に延長した場合に治療成績が向上したことから、前治療反応性がpartial responder(投与前値から投与開始12週時のHCV RNAの減少量が2Log IU/mL以上)では、3剤併用療法の治療期間を48週間(T12/PR48)にすることが望ましい。また、前治療反応性がnull responder(投与前値から投与開始12週時のHCV RNAの減少量が2Log IU/mL未満)では、3剤併用療法で十分な治療効果が期待出来ないことから、特に発癌 リスクの高い症例(50歳以上F2以上の症例)では、発癌予防を目的にALT値とAFP値の正常化を目指しIFN単独長期投与を選択することが望ましい。

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例 治療の原則(初回治療)

＜IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できない場合＞



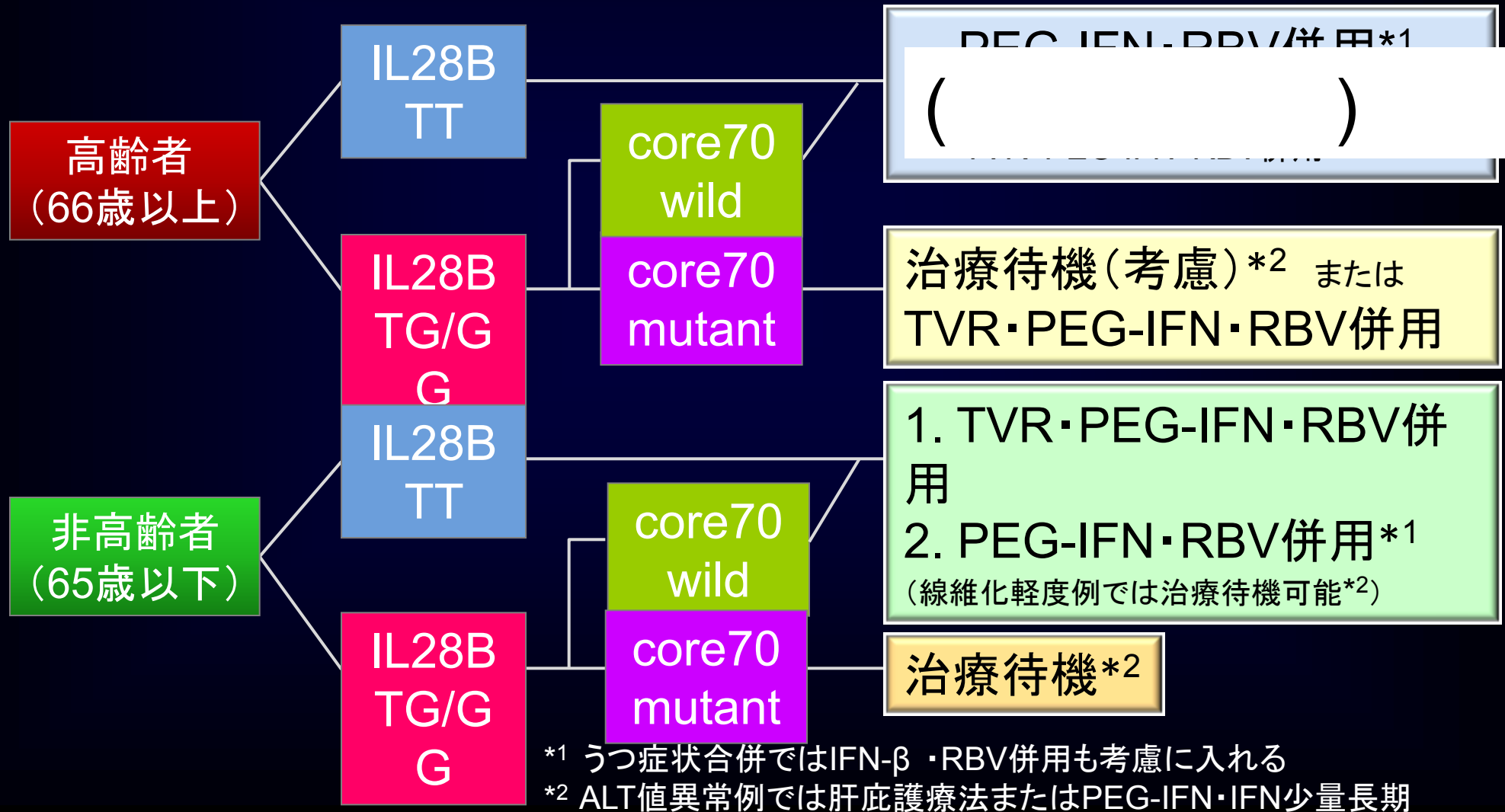
*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる

*2 ALT値異常例では肝底護療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例

治療の原則(初回治療)

<IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できる場合>



症例1: 40歳代、女性、IFN治療歴なし、1型高HCVRNA量

3剤併用によるSVR:
11.8%

科 センケツ
No 882736
No 077B000300

採取日 09月 14日
受付日 23年 09月 14日
報告日 23年 09月 28日

科 名 ADシヨウカキナカ
病 種
その他

外来
入庫

【検査項目】 IL28B SNPs解析

【結果】
下記の通り判定いたしました

dbSNP ID	判定結果
rs8099917	ヘテロ接合体
rs11881222	ヘテロ接合体
rs8103142	ヘテロ接合体

76-0992-7
カルテNo
材 料 26 血清

殿
採取日 09月 14日

検 査 項 目	結 果	材料 No	コメント	単
HCV1b-IFN/リボ*リン変異		26	& 2	
AA70	変異型			
AA91	変異型			
その他ご依頼は別紙で報告いたします				

カルテNo
材料 26 ケツセイ

採取日 09月 14日
07X1000900

受付日 23年 09月 14日
報告日 23年 09月 26日

【検査項目】 HCV RNA(NS5A)

NS5A(aa2209-2248)*のメジャーなタイプは以下のとおり判定しました

☒ Wild Type (変異数0)
☐ Intermediate Type (変異数1〜3)
☐ Mutant Type (変異数4以上)
☐ 混在型と判定しました
☐ 判定できませんでした

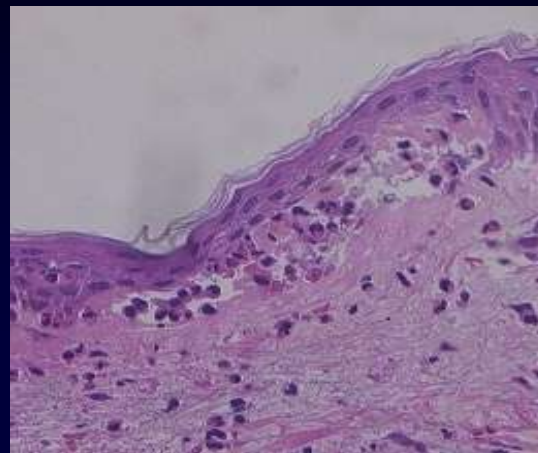
NS5A (aa2209-2248)
HCV-J⁵ PSLKATCTTHHDSPDADLIEANLLWRQEMGGNITRVESEN
Patient -----

国内Telaprevir/PEG/RBV併用療法 & PEG/RBV併用療法 Grade 4 の皮膚症状

A



B



C



D



- ✓Stevens - Johnson症候群の紅斑(A)と皮膚の病理組織(B)
- ✓好酸球増加と全身症状(DRESS)の全身紅斑(CとD)

厚生労働省通知:テラプレビル製剤の適正使用について(協力依頼)

<http://www.jsh.or.jp/information/index.html>



✓**日本肝臓学会専門医**が在籍し、
救急対応が可能な医療機関に在籍する**皮膚科専門医との連携**が可能な施設のみ処方。

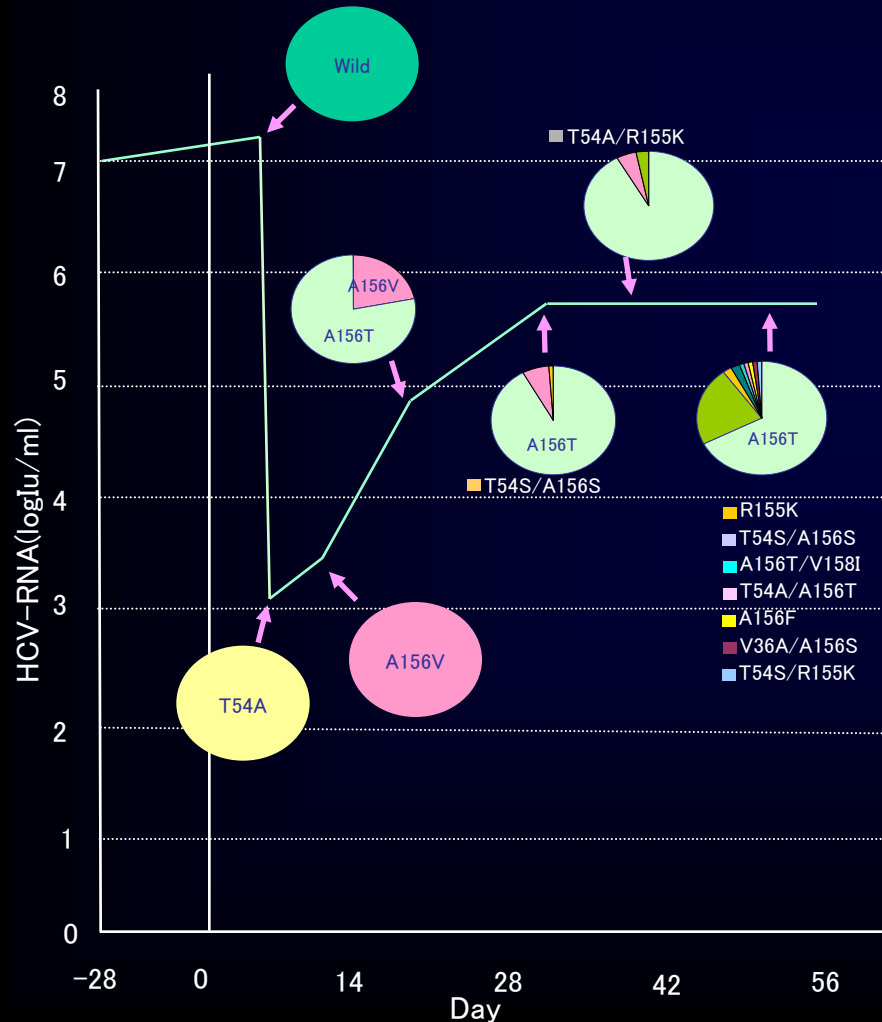
✓全例を対象とした使用成績調査の実施

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与することとされています。また、皮膚粘膜眼症候群や薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が副作用として発現することが報告されていることから、救急対応等が可能な施設に勤務する皮膚科専門医と連携して使用することが望まれます。

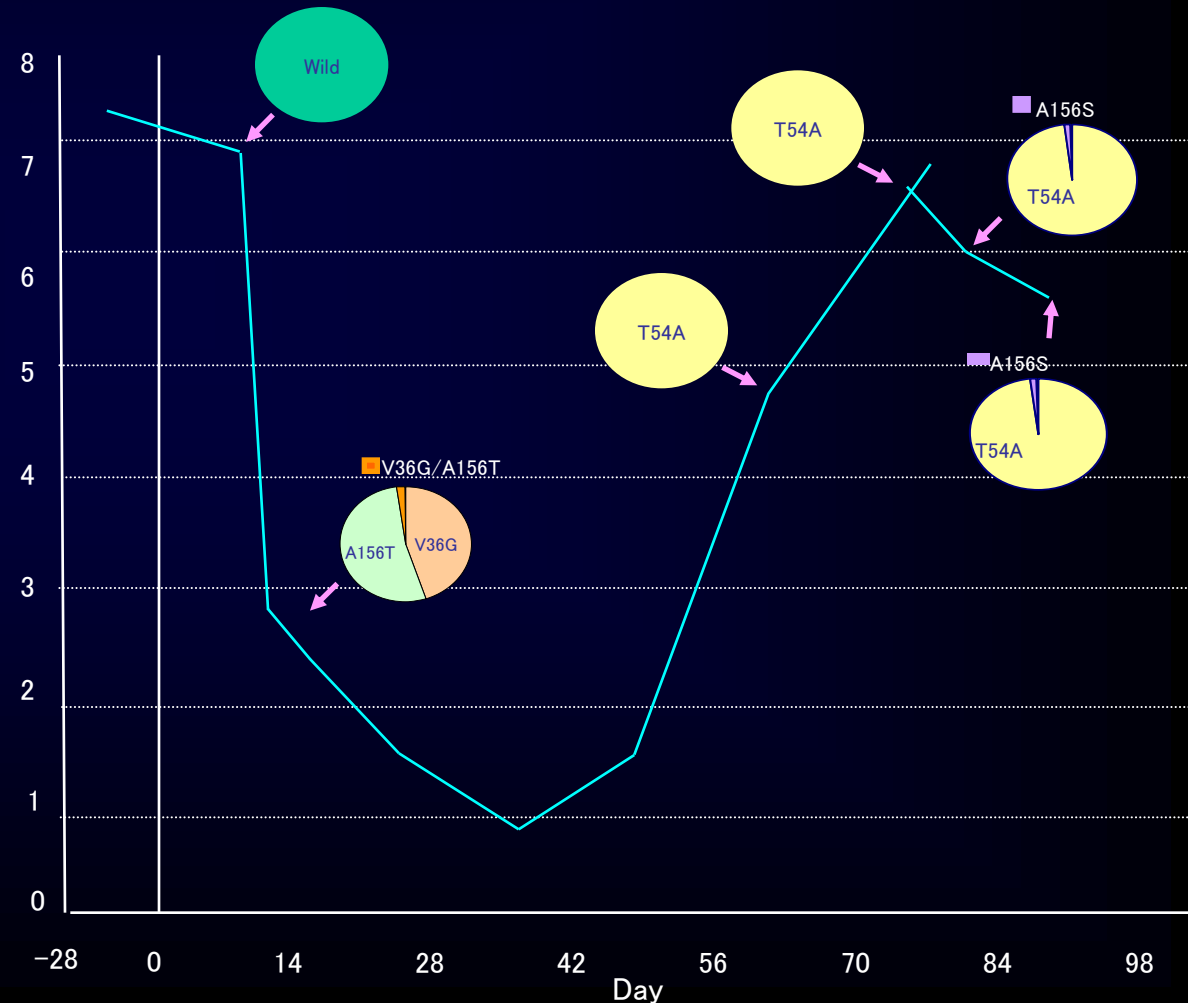
本剤については、承認に際し、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集するため、製造販売業者による使用症例の全例を対象とした使用成績調査の実施をその条件として付していることから、当該調査への協力をお願いしたいこと。

テラプレビル単独療法による HCV-RNA推移とNS3/4A領域の遺伝子変異

59M, G1b, 7.0log/mL, ISDR 0, c70/92: W/M
IL28B: TG, A1F1



64M, G1b, 7.2log/mL, ISDR 0, c70/92: W/M
IL28B: TT, A2F2



Stopping Rules for Telaprevir

AASLD PRACTICE GUIDELINE



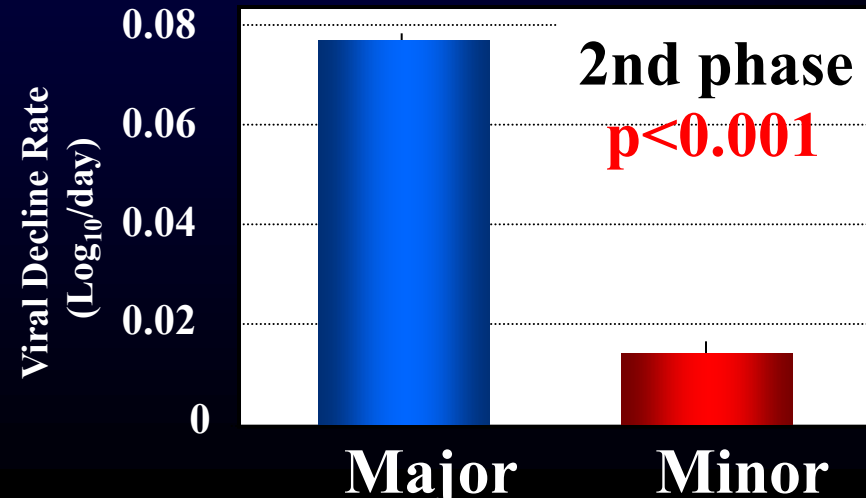
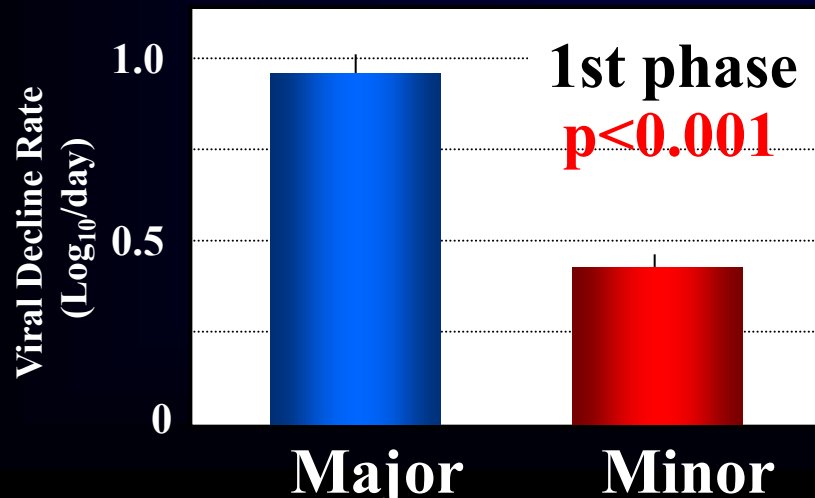
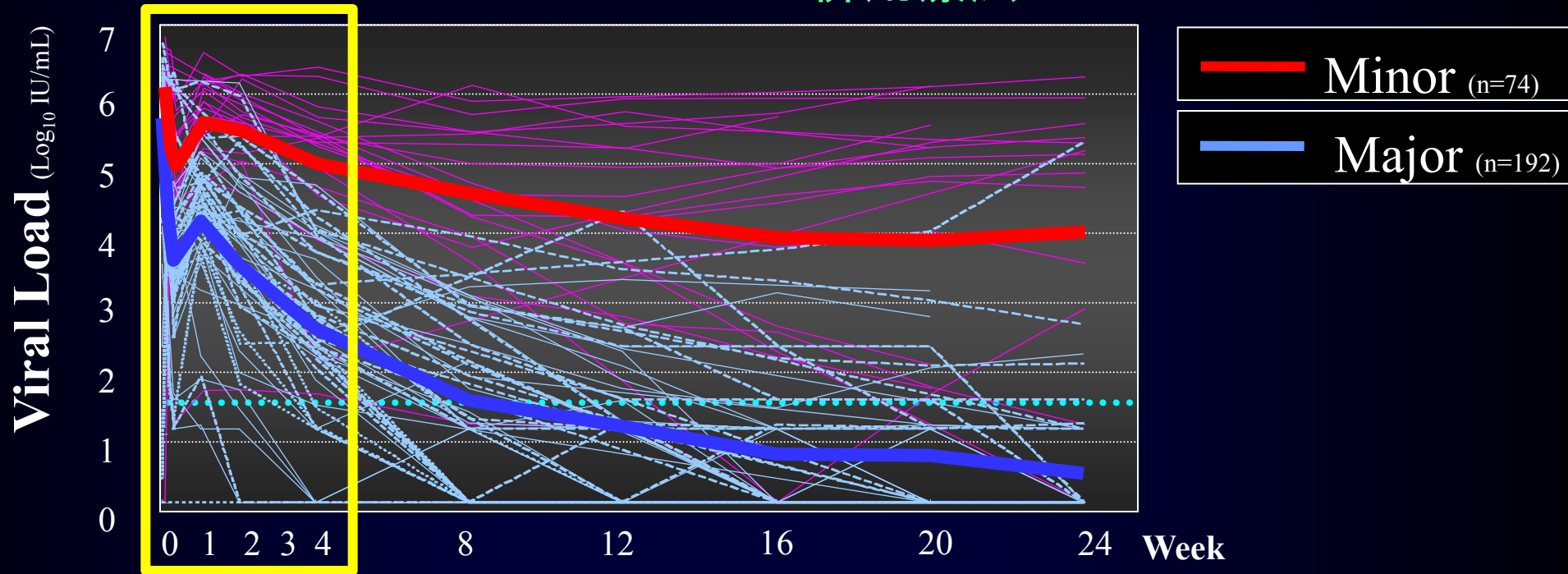
Week 4 and/or Week 12 HCV RNA > 1000 IU/mL

or

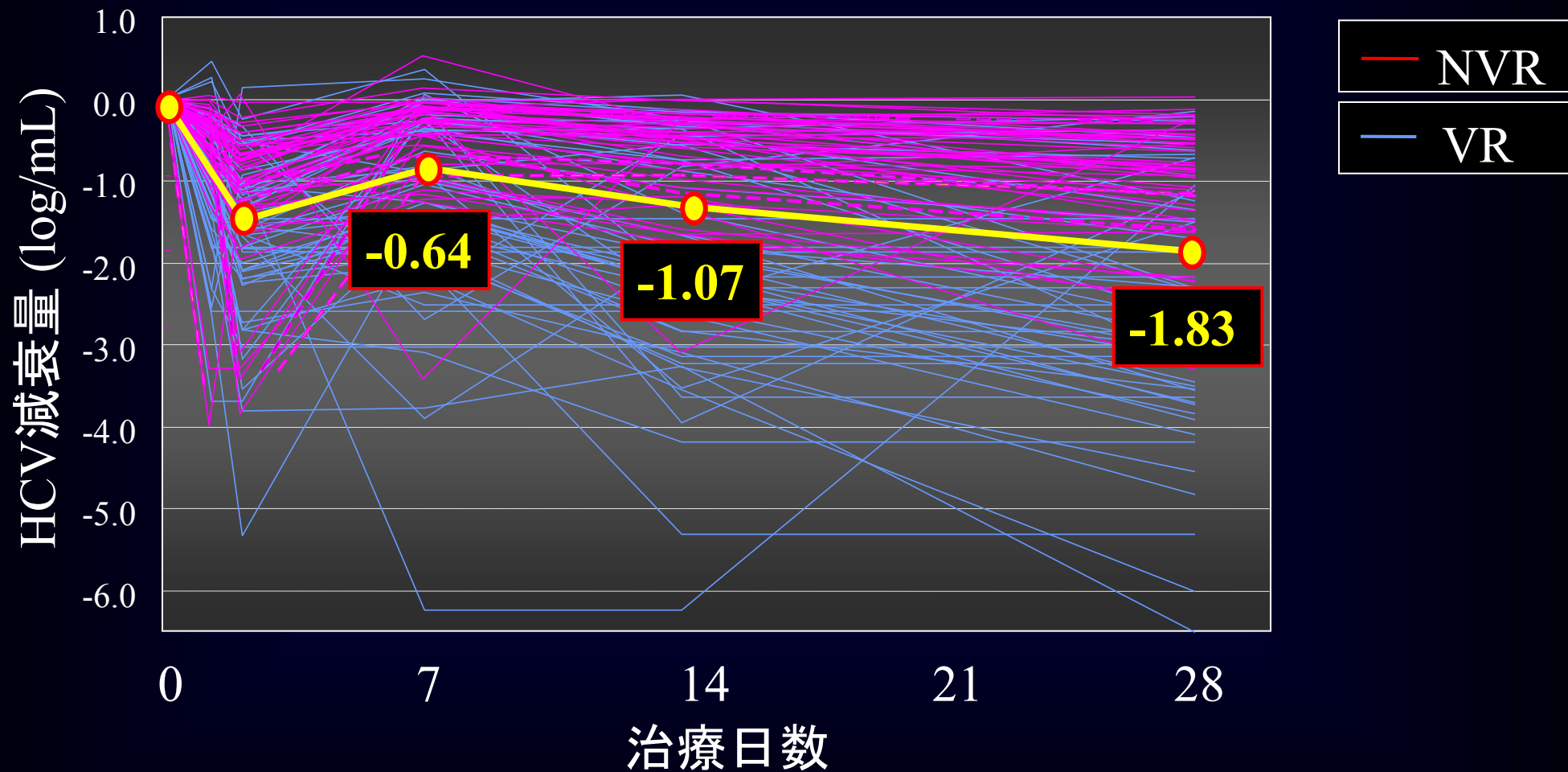
Week 24 HCV RNA confirmed detectable

IL28B SNP (rs8099917) とHCV dynamics

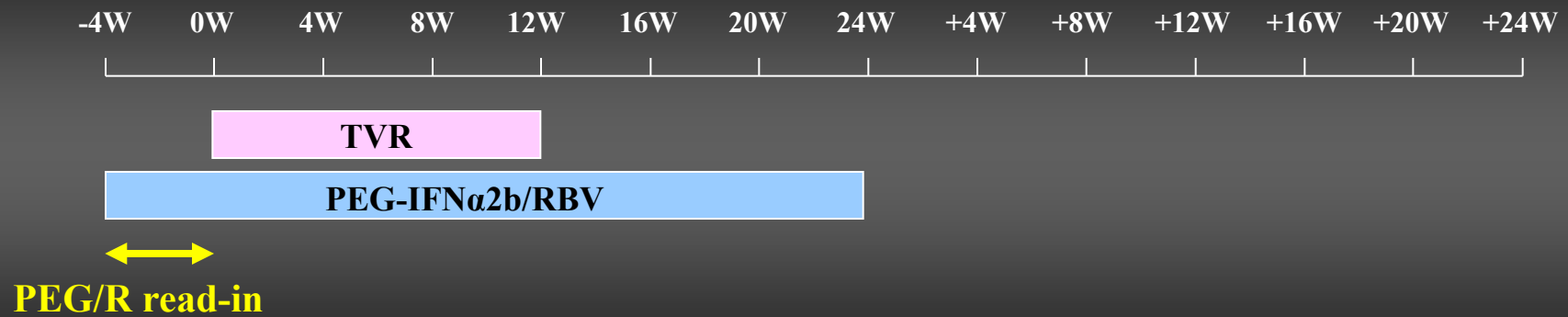
—PEG-IFN α / Ribavirin 併用療法—



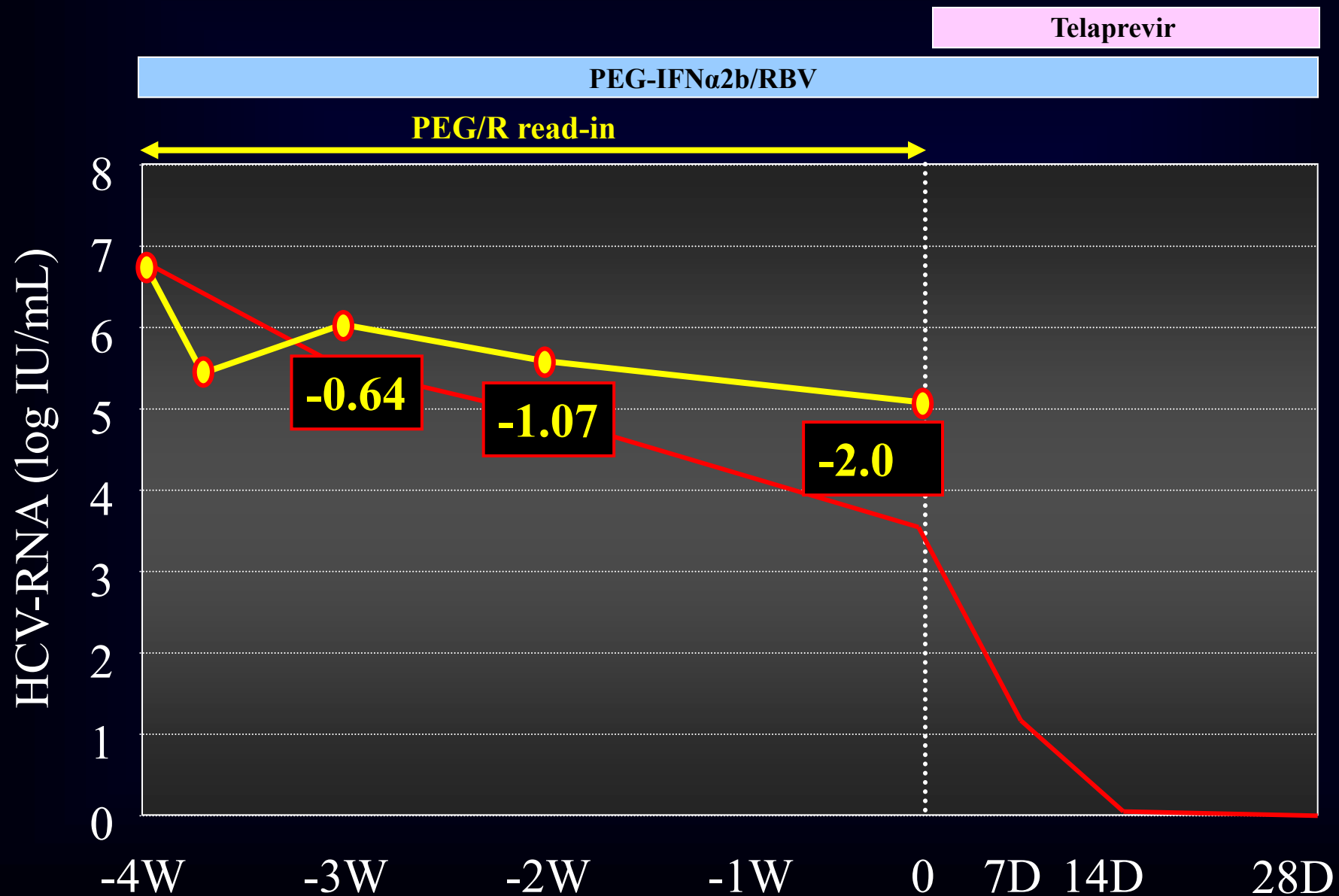
最終的治療効果と早期HCV動態



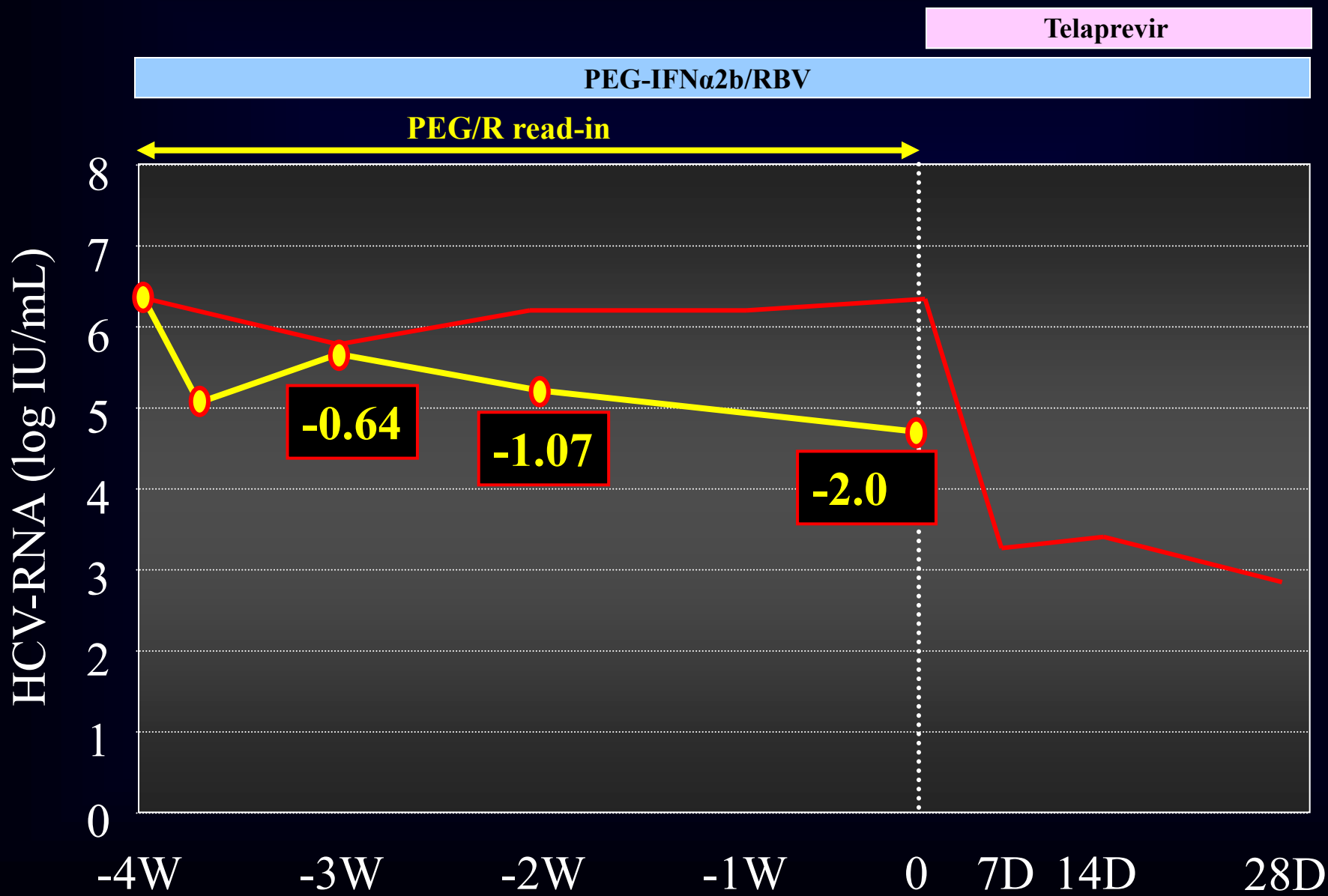
テラプレビル+PEG-IFN α 2b+RBV 3剤併用療法



症例① 63歳、F,IL28B TT コア70野性,91野性,前治療null,F3

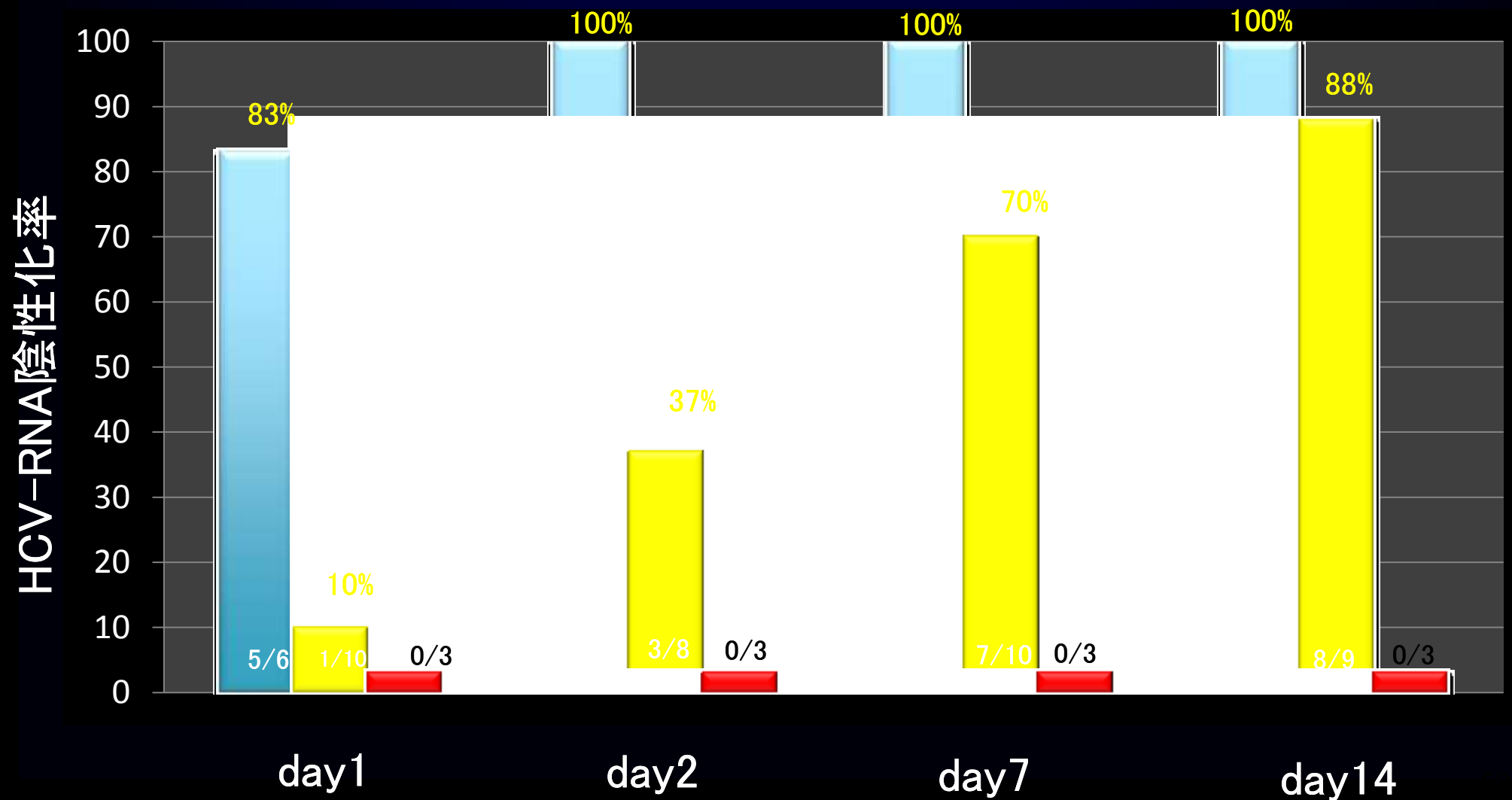


症例② 49歳、女性、IL28B TG minor, コア70変異、91変異



PR2剤併用Lead-in治療反応性と TVR開始後早期のHCV-RNA陰性化率

% 4週でのウイルス減少量 ■ >3.5log ■ 2.0-3.4 ■ <2.0log

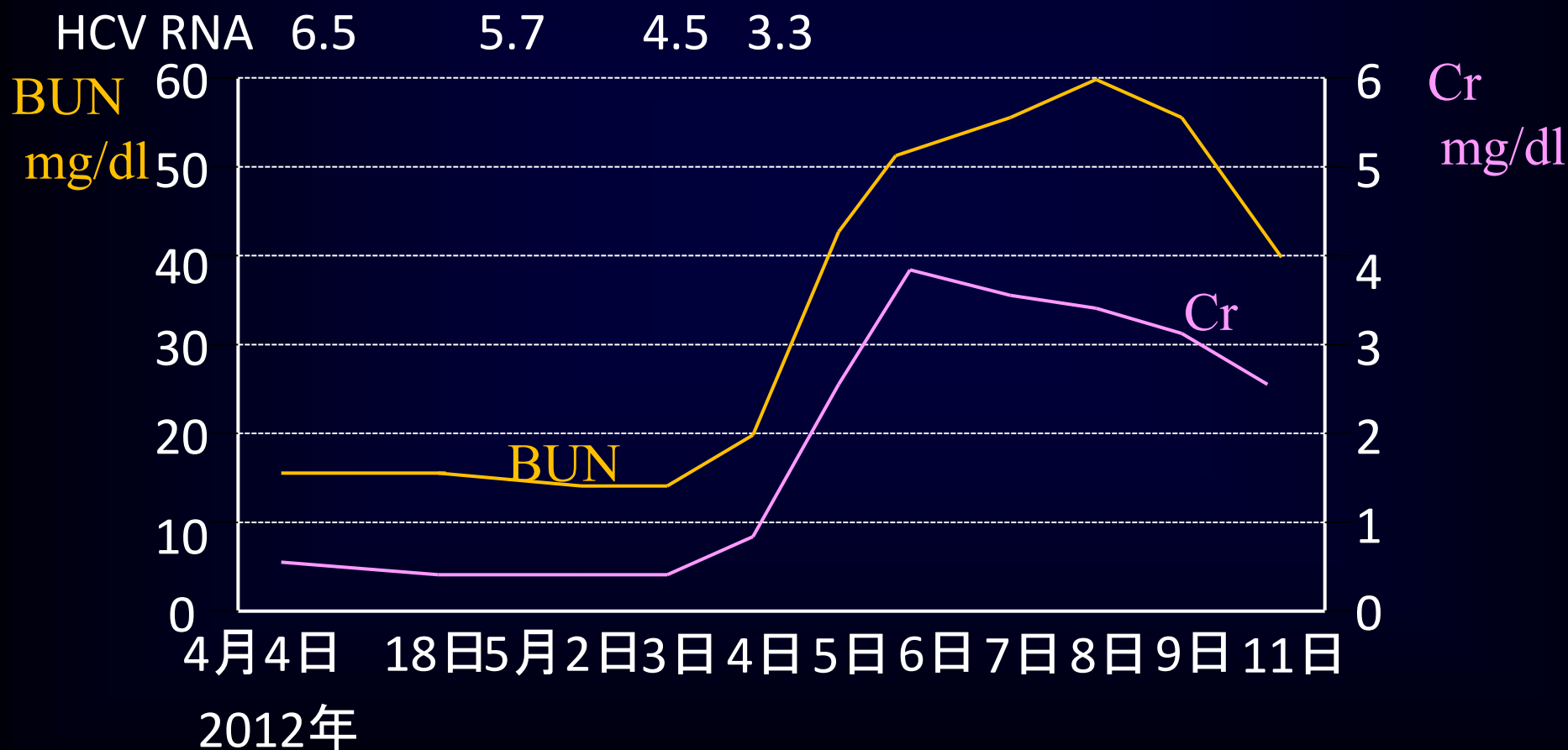


臨床経過 66歳、女性、C型慢性肝炎A1,F2

テラプレビル1500mg

Peg-IFN α 2b 60 μ g

リバビリン400mg



C型肝炎に対する主たる開発中の新薬(DAAs/HTAs)

DAAs=Direct Acting antiviral Agents

HTAs=Host Targeting Agents

NS3/4A Protease Inhibitor	NS5B Polymerase Inhibitor		NS5A Inhibitor	Cyclophilin A miR-122 SR-B1
	Nucleoside (NI)	Non-nucleoside (NNI)		
Telaprevir Boceprevir Simeprevir (TMC435) BI 201335 Vaniprevir (MK-7009) Narlaprevir Danoprevir Asunaprevir (BMS-650032) ABT-450 GS-9451 GS9256 MK-5172	Mericitabine IDX 184 GS-7977	Filibuvir Tegobuvir (GS-9190) Setrobuvir (ANA-598) ABT-072 ABT-333 BI 207127 IDX375 VX-222	Daclatasvir(BMS-790052) ABT-267 GS-5885 PPI-461	Alisporivir Miravirsen ITX-5061

Esperance A. K. Schaefer, Raymond T. Chung; GASTROENTEROLOGY 2012;142:1340-1350 改変
 Christoph Welsch et al.; Gut 2012;61(Suppl 1):i36-i46 改変

Genotype1 : 初回治療 DAA/PEG/RBV併用療法のSVR率

AASLD 2010-11, EASL2012

STUDY name : *phase 3 (JPN), PILLAR, SILEN-C1, phase 2a, ATOMIC*

1st generation
Protease Inhibitor

2nd generation
Protease Inhibitor

Polymerase
inhibitor

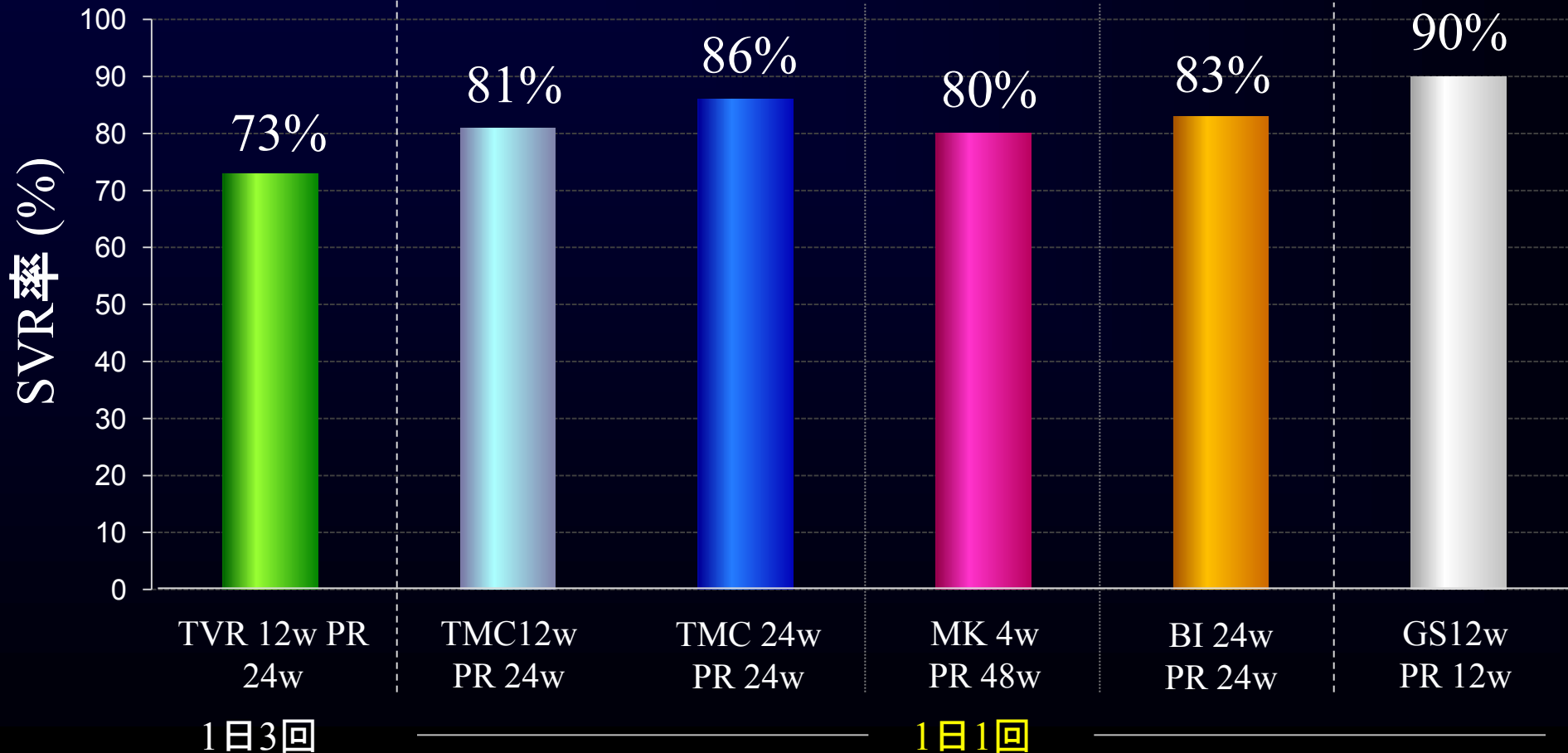
Telaprevir

TMC435

MK-7009

BI 201335

GS-7977

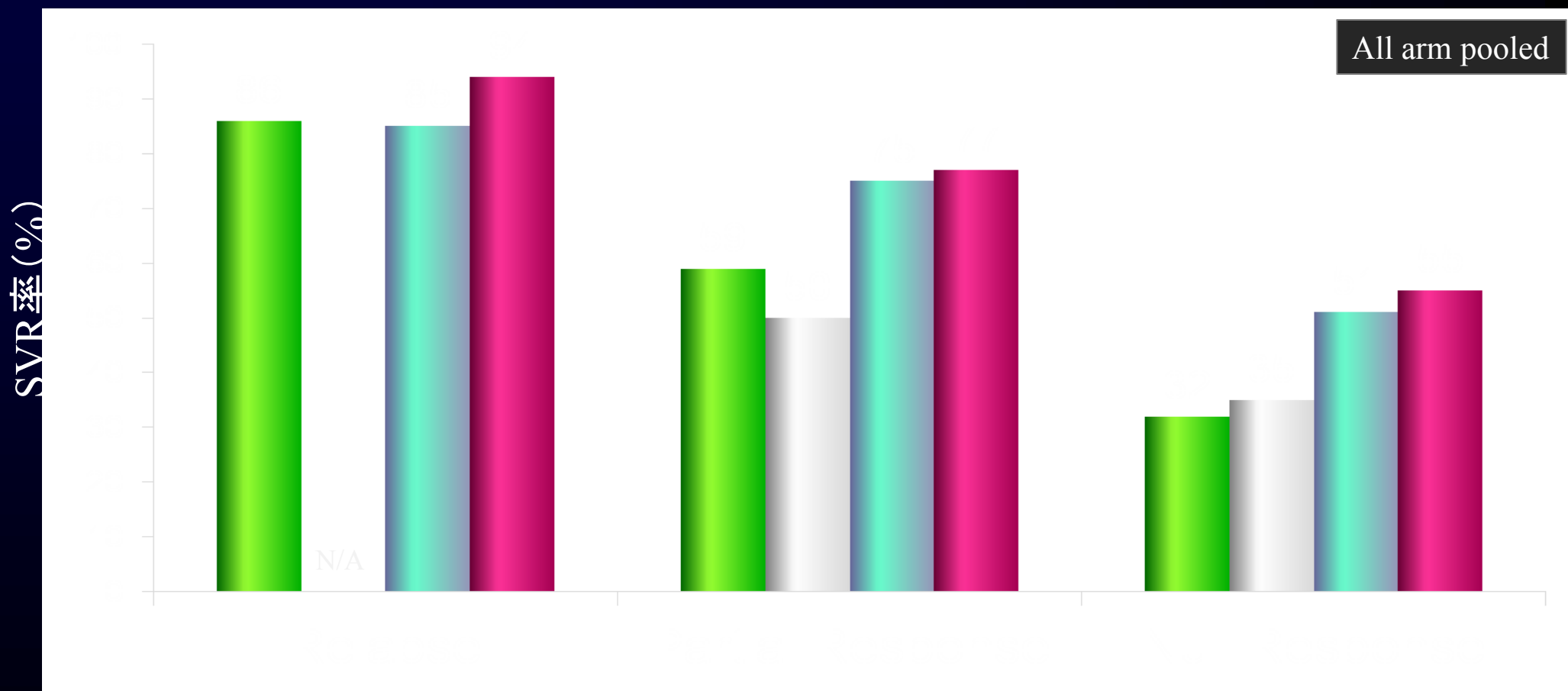


Genotype1 再治療例でのSVR率

*EASL, AASLD 2011 presentations
TMC435 press releases*

STUDY name: REALIZE(TVR), SILEN-C2(BI201335), ASPIRE(TMC435), P2b(MK-7009)

Telaprevir BI201335 TMC435 MK-7009



Prior Relapser: undetectable HCV RNA at EoT and detectable within 24 weeks of follow-up

Prior Partial Responders: more than 2 log reduction in HCV RNA at W12 but not achieving undetectable at EoT

Prior Null Responders: less than 2 log reduction in HCV RNA at W12

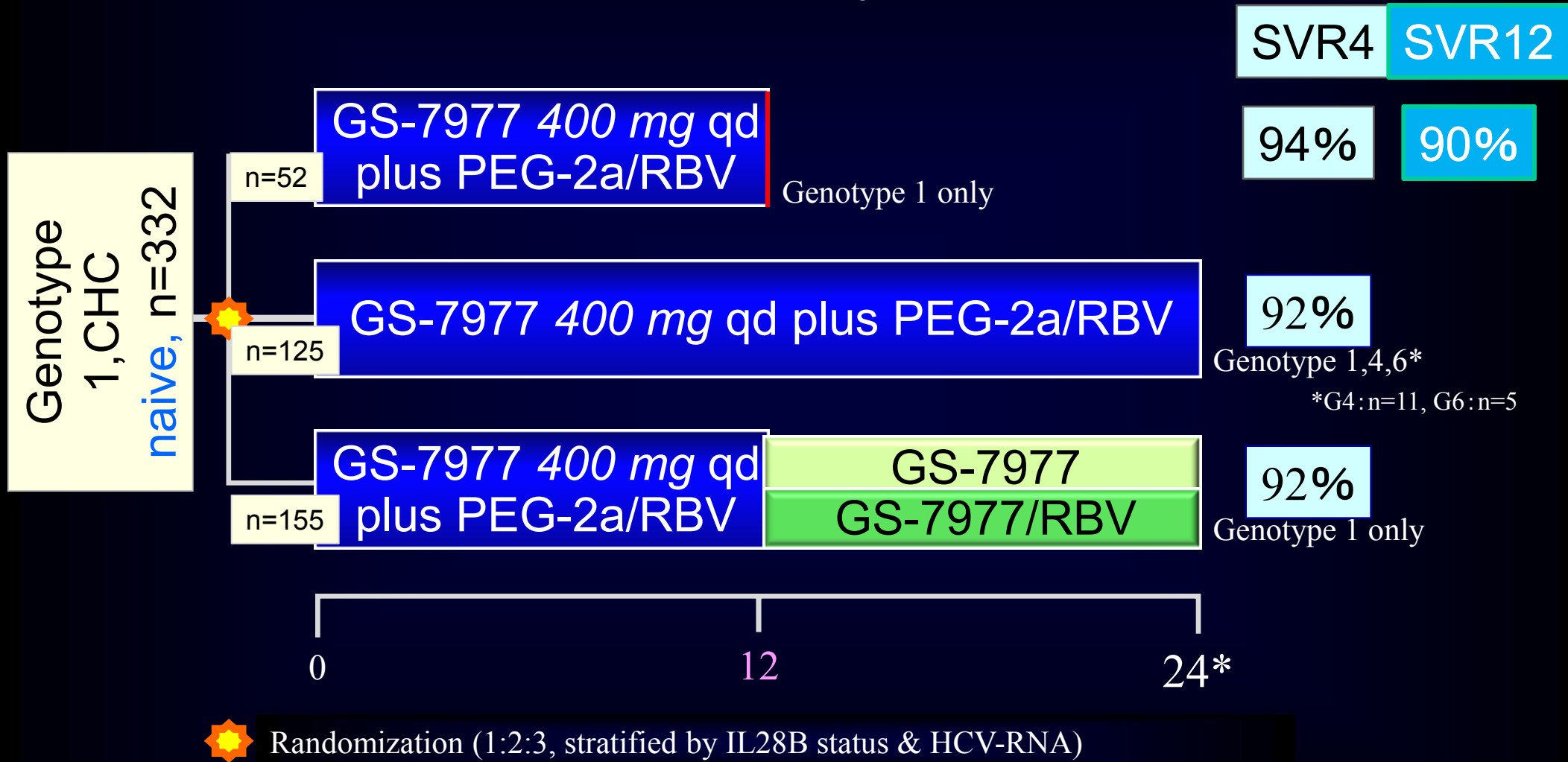
各種プロテアーゼ阻害薬の交差耐性

主にGenotype 1a

主にGenotype 1b

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macroyclic)									
ITMN191 (macroyclic)						*	*		
MK 7009						*			
TMC 435									
BI 201335									
MK5172 (macroyclic)									
GS-9256 (macroyclic)									
ABT 450 (macroyclic)									
BMS-791325 (macroyclic)									

ATOMIC study: GS-7977 + PEG-IFN α 2a + RBV in Naïve Genotype 1,4,6



内服薬だけのC型肝炎治療

DAA combination

-Bristol-Myers Squibb: BMS-790052

(NS5A inhibitor, Daclatasvir)

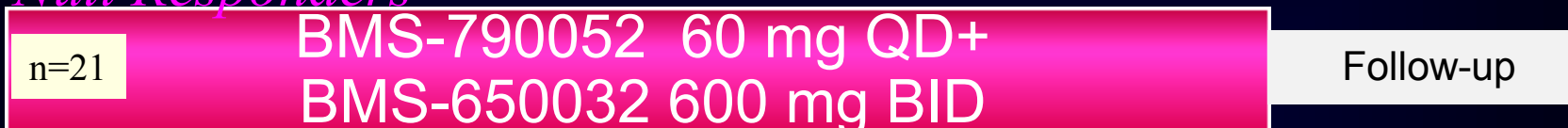
-Bristol-Myers Squibb: BMS-650032

(Protease inhibitor, Asunaprevir)

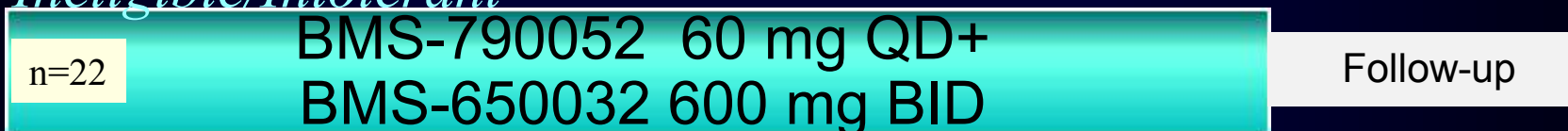
NS5A inhibitor BMS-790052(Daclatasvir) / NS3/4A protease inhibitor BMS-650032(Asunaprevir)

対象: Genotype 1b , HCV RNA > 5 Log IU/mL, PEG/RBV Null Responders or 不適/不耐例

Null Responders



Ineligible/Intolerant



0 Study Weeks 24 +12,24

Baseline Parameter

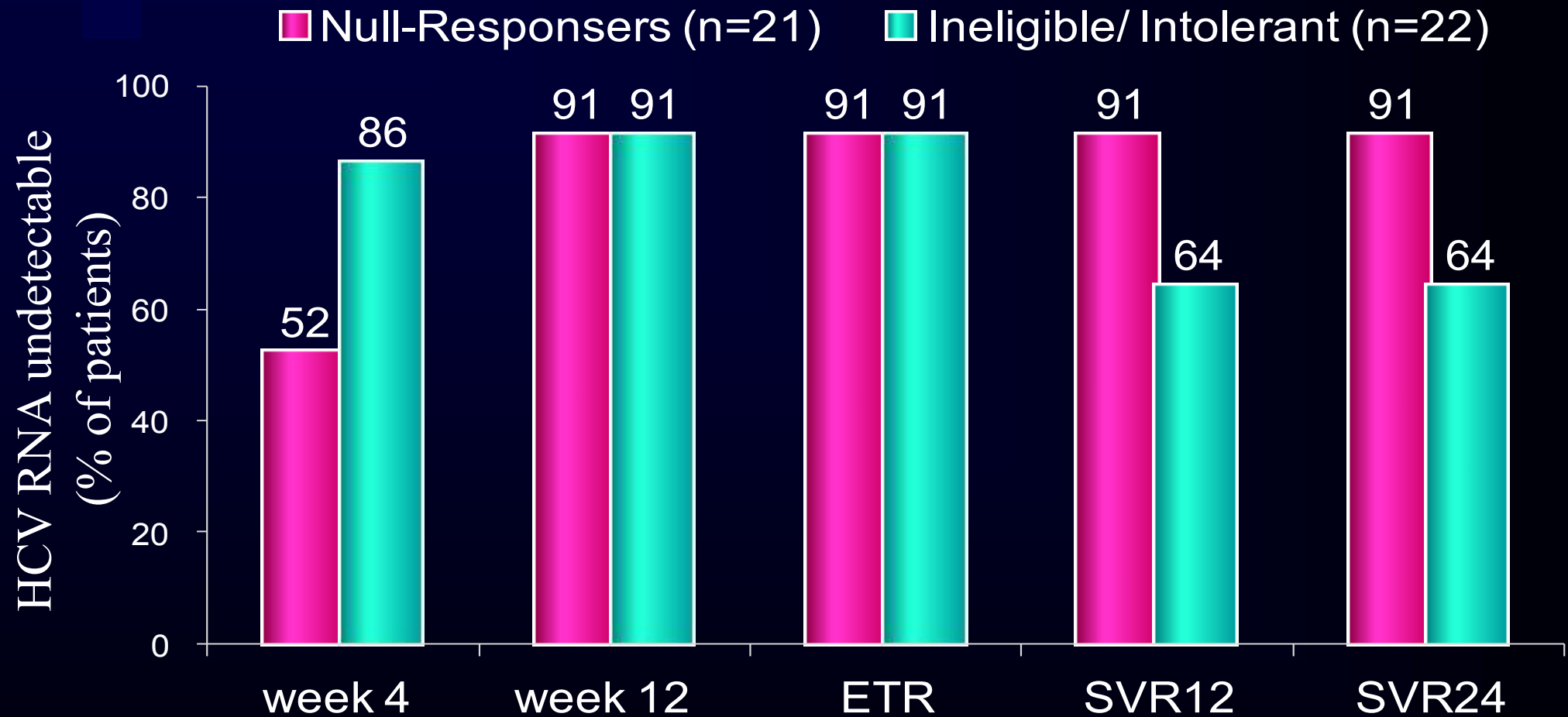
Null Responders (n=21)

Ineligible/ Intolerant (n=22)

Age, median years (range)	61 (31–70)	68 (47–75)
Male sex, n (%)	8 (38.16)	6(27.3)
IL28B genotype, n(%)		
(rs12979860) , CC/CT	3 (14.3) / 18(85.7)	16 (72.7) / 6(27.3)
HCV RNA, mean log IU/mL (SD)	6.8 (0.47)	6.8 (0.47)
ALT, mean IU/L (SD)	57.9 (24.86)	45.7 (25.79)
Peg/RBV ineligible, n (%)	NA	18 (81.8)
Peg/RBV intolerant, n (%)		4 (18.2)

HCV RNA陰性化推移とSVR率

BMS-790052(Daclatasvir) / BMS-650032(Asunaprevir) in Japan



*End of treatment = week 24 or last on- treatment visit for patients who discontinued early.

GS-7977 + BMS-790052 (Daclatasvir) ± RBV in Naïve G1,2,3 – phase IIa study, *IFN Free*

✓ *GS-7977 Lead-in, GS-7977/DCV*

SVR4

G1a/1b: n=15

GS-7977/ Daclatasvir

Follow-up

100%

G2/3 : n=16

GS-7977/ Daclatasvir

Follow-up

88%

relaps

✓ *GS-7977/DCV*

G1a/1b: n=14

GS-7977/ Daclatasvir

Follow-up

100%

G2/3 : n=14

GS-7977/ Daclatasvir

Follow-up

100%

✓ *GS-7977/DCV/ RBV*

G1a/1b: n=15

GS-7977/ Daclatasvir/ RBV

Follow-up

100%

G2/3 : n=14

GS-7977/ Daclatasvir/ RBV

Follow-up

86%

Lost to follow-up

Randomization,
open-label

0 1

Study Weeks

24

SVR4,12,24,48

72

GS-7977; 400mg QD

DCV; 60mg QD

RBV; 1000-1200mg(G1) 800mg(G2/3)

M.Sulkowski et al., EASL 2012 poster #LB-1422

CHC, G1,2,3
naïve, n=88

Co-Pilot Study: ABT-450/r + ABT-333 + RBV in “G1 Naïve & non-Responder”

G1 naïve81% *G1a*

n=19

ABT-450/r 250/100mg + ABT-333 400mg + RBV

Follow-up

95%
SVR12

n=14

ABT-450/r 150/100mg + ABT-333 400mg + RBV

Follow-up

93%
SVR12**G1 non-responder**

Null responder or Partial responder

n=17

ABT-450/r 150/100mg + ABT-333 400mg + RBV

Follow-up

47%
SVR126 null
11 partial3/6 null
5/11 partial

0

Study Weeks

12