

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科科長

**研究要旨** daclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法は、genotype 1bのHCV慢性感染患者でIFN不適格/不対応症例、IFN無効症例に対し治療適応となり、高い治癒率が期待される。当院における初期治療成績について検討したので報告する。

**【方法】**対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

**【結果】**

**患者背景：**

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳（41-81）、性別は男性30人（28%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人（31%）、肝硬変患者は16人（18%）、前治療あり患者は67人（69%）、前治療無効症例は23人（33%）、HCC治療歴ありは15人（16%）であった。

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人（16%）、L31Mは5人（5.4%）、Y93H+L31Mは1人（1%）、D168は2人（2%）に認められた。

**ウイルス学的反応性：**

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった。

耐性関連変異検出患者（n=21）の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている。

**安全性の検討：**

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人（15%）、発熱4人（4.3%）、鼻咽頭炎4人（4.3%）、頭痛4人（4.3%）、下痢2人（2.1%）、掻痒感、蕁麻疹2人（2.1%）、脱毛1人（1%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人（1%）に認められた。

肝機能障害出現患者（n=15）は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた。

**【まとめ】**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

## A . 研究目的

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績。

## B . 研究方法

対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

## C . 研究結果

(1) 患者背景：

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳(41-81)、性別は男性30人(28%)と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人(31%)、肝硬変患者は16人(18%)、前治療あり患者は67人(69%)、前治療無効症例は23人(33%)、HCC治療歴ありは15人(16%)であった(表1)。

表1. 当院におけるインターフェロンフリー治療開始患者

N=93	
観察期間, -Median, -Range	11W(4-18W)
年齢(歳)	
-Median, -Range	71(41-85)
男性, n(%)	30(28%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	29(31%)
TT	64(69%)
HCV RNA, Mean log <sub>10</sub> IU/ml ± SD	5.94 ± 0.58
肝硬変, n(%)	16(18%)
前治療あり, n(%)	67(69%)
Response to prior therapy -null, n(%)	23(33%)
HCC治療歴あり, n(%)	15(16%)

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人(16%)、L31Mは5人(5.4%)、Y93H+L31Mは1人(1%)、D168は2人(2%)に認められた(表2)。

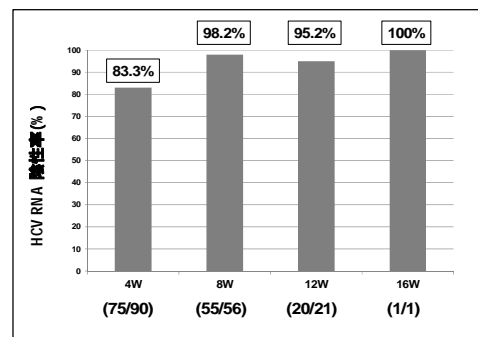
表2. 耐性関連変異検出 (n=21)

Y93H, n (%)	15 (16%)	Y > H 3 Y = H 8 Y < H 1 Y << H 1 Mutant(H) 1
L31M, n (%)	5 (5.4%)	L > M 2 L = M 2 Mutant(M) 1
Y93H+L31M, n(%)	1(1%)	Y = H, L > M
D168, n(%)	2 (2%)	D = V 2

(2) ウイルス学的反応性：

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった(図1)。

図1. ウイルス学的効果 (n=93)



耐性関連変異検出患者(n=21)の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている(表3)。

表3. 耐性関連変異検出患者(n=21)

性別	年齢	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN療法	HCV RNA 効果判定	4W	8W	12W
M	70	wild(Y)	Mutant(M)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	6.3	6.7
F	83	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/T	-	6.2	(-)	(-)	(-)
M	63	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
F	80	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	6.0	(-)	(-)	(-)
F	81	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
M	77	Mutant(H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
F	75	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.1	<1.2+	(-)	(-)
F	73	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.2	<1.2+	(-)	(-)
M	75	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
M	79	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	5.1	(-)	(-)	(-)
M	73	Mutant(H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.7	(-)	(-)	(-)
M	67	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/G	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
M	62	Mix(Y<+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.8	(-)	(-)	(-)
M	82	wild(Y)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.3	(+)	(+)	(+)
F	81	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.0	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y+H)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.7	(-)	(-)	(-)
M	80	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.8	(-)	(-)	(-)
M	76	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.5	(-)	(-)	(-)
F	72	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/G	+	6.6	(-)	(-)	(-)
F	76	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)

### (3) 安全性の検討：

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人(15%)、発熱4人(4.3%)、鼻咽頭炎4人(4.3%)、頭痛4人(4.3%)、下痢2人(2.1%)、掻痒感、蕁麻疹2人(2.1%)、脱毛1人(1%)が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人(1%)に認められた(表4)。

表4. 有害事象

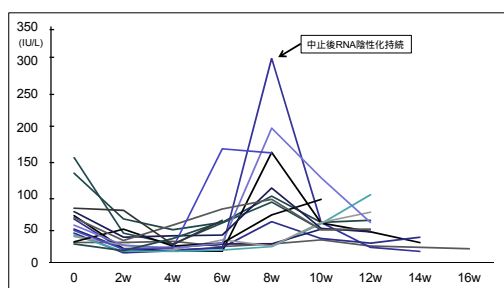
有害事象	グレード1,2, n(%)	グレード3, n(%)
肝機能障害	14 (15%)	1 (1%)
発熱	4 (4.3%)	-
鼻咽頭炎	4 (4.3%)	-
頭痛	4 (4.3%)	-
下痢	2 (2.1%)	-
掻痒感、蕁麻疹	2 (2.1%)	-
脱毛	1 (1%)	-

肝機能障害出現患者(n=15)は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた(表5, 図2)。

表5. 肝機能障害出現患者(n=15)

性別	年齢	体重 (kg)	肝臓病	IL28B	Y93H	L31M	D163	トランスアミナーゼ	トランスアミナーゼ	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Eosil(%) 最大値
F	73	38	CH	T/G	wild	wild	wild	3W	12W	76	41	9.1
F	77	57	Lc	T/G	wild	wild	wild	8W	8W	379	303	8.0
M	64	58	CH	T/G	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0
F	63	43	CH	T/T	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0
M	66	63	Lc	T/T	wild	wild	wild	8W	11W	90	73	17.3
F	69	62	CH	T/T	wild	wild	wild	8W	8W	46	61	14.2
F	65	56	CH	T/T	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7
M	64	50	CH	T/T	wild	wild	wild	9W	9W	51	60	2.4
F	70	43	CH	T/T	wild	wild	wild	6W	11W	75	94	16.9
M	60	73	CH	G/G	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6
M	62	73	CH	G/G	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6
F	83	42	CH	T/T	wild	wild	wild	4w	5W	80	54	34.2
F	78	54	CH	T/G	wild	wild	wild	6W	6W	182	169	9.2
M	76	43	CH	T/T	Mix(γ+H)	wild	wild	6W	6W	55	61	0.5
F	66	69	CH	T/T	wild	wild	wild	2W	2W	86	93	5.4

図2. 肝機能障害出現患者 ALT経過(n=15)



### D. 考察

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の開始患者背景は女性が多く、肝硬変患者が18%、耐性変異は開始患者中24%に認められた。

観察期間の中央値が11ヶ月ではあるがHCV-RNA陰性化は良好に得られている。

有害事象もグレード1, 2の軽微なものであった。

### E. 結論

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug 5. doi: 10.1111/jgh.12706. [Epub ahead of print]

#### 2. 学会発表

1) 河野博孝, 保田和毅, 山下 賢, 山口敏紀, 山口 厚, 桑井寿雄, 高野弘嗣. 当院におけるtelaprevir+peginterferon+ribavirin 3剤併用療法の治療成績. 第18回日本肝臓学会大会

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。