

**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**

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療効果と
有害事象（特に肝機能障害）の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法は、抗ウイルス効果が高く、副作用は少ない治療法として期待されている。今回2014年12月31日までに当院で併用療法を導入したGenotype 1b C型慢性肝疾患30例について、その初期治療効果と有害事象について検討した。HCV陰性化率は、2週で7%（5/30）、4週57%（17/30）、8週96%（26/27）、12週100%（24/24）と良好であり、現在までbreakthrough症例もない。

一方、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常は6例（20%）でみられ、そのうち300 IU/L以上の症例が3例であり、1例で中止、2例は休薬後減量再開している。これらの症例では、肝障害出現以前に好酸球増多がみられることから、高齢者、肝線維化進行例で好酸球増多が認められた場合には、より慎重な経過観察が必要と思われる。

研究協力者

野登はるか	横浜医療センター消化器内科
鈴木 大輔	横浜医療センター消化器内科
松島 昭三	横浜医療センター消化器内科
有泉 牧人	横浜医療センター薬剤科
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

も少ないことから、高齢者や合併症を有する症例にも安全な治療法として期待されている。そこで当院での治療導入例の初期治療効果、有害事象（特に肝機能検査異常）について検討した。

A．研究目的

2011年11月にNS3/4プロテアーゼ阻害剤Telaprevir（TPV）が、また2013年12月にSimeprevir（SMV）が、ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（RBV）との3剤併用療法により保険認可となり、genotype 1型C型肝炎の治療効果が飛躍的に向上している。しかし、高齢や合併症などの理由で、3剤併用療法の適応とならない症例も少なからず存在する。一方2014年9月IFNフリーの経口薬2剤ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法が保険認可となり、治療効果が高く、副作用

B．研究方法

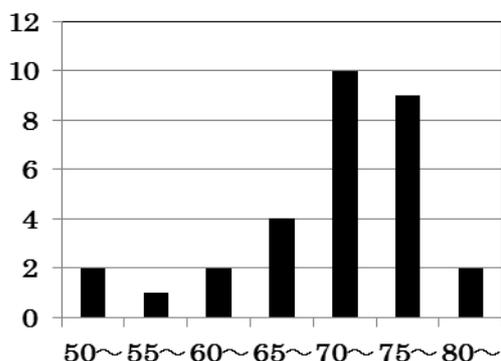
対象は2014年9月2日～12月31日までに当院でDCV+ASVの投与を開始した30例。男性12例（40%）、女性18例（60%）。年齢は53～80歳（平均年齢71.1±7.5歳）（図1）。

慢性肝炎19例、肝硬変11例。肝細胞癌（HCC）の合併、既往無し28例、HCCの治療歴あり2例（いずれも現在HCCの再発無し）。IFN不適格未治療例12例（その理由は高齢7例、血小板減少2例、精神疾患2例、心疾患1例）。IFN不耐容例3例（皮疹2例、網膜症1例）。前治療無効例15例（従来型IFN 1例、PEG-IFN+RBV 9例、TPV+PEG-IFN+RBV 4例、SMV+PEG-IFN+RBV 1例）。

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は5.0～7.2(6.2±0.6)LogIU/mlである。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンシング法で測定し、L31の変異例が1例、Y93の変異例はなかった。(薬剤変異がある症例では、患者の強い希望が有る場合以外は、原則DCV+ASV併用療法の対象外とした)

初期治療効果については、治療開始後2,4,8,12週時点のHCV RNA陰性化率について検討した。また有害事象についても検討を行った。

図1 年齢分布

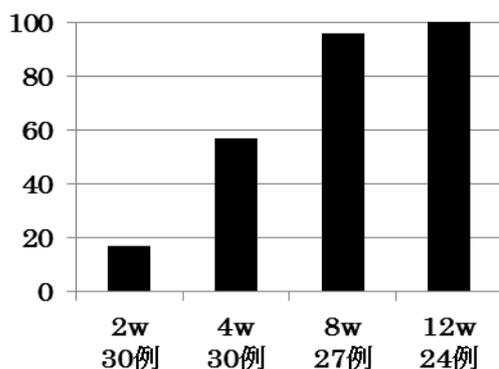


C. 研究結果

1) HCV RNA陰性化率

対象症例30例のうち、有害事象による中止例が2例で、28例が治療継続中である。初期のHCV陰性化率は、2週で7% (5/30)、4週57% (17/30)、8週96% (26/27)、12週100% (24/24)と良好であった。現在までのところbreakthroughを起こした症例はない。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱4例(13%)、うち38以上が2例。下痢、咽頭痛各2例(7%)、咳1例(3%)などであった。臨床検査値の異常では、AST、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常が6例(20%)。黄疸出現例や胆道系酵素優位の肝障害症例はなかった。6%以上の好酸球増多が8例(27%)で認められた。自覚症状が強かった咳の1例と、肝機能検査異常の1例で治療中止に至った。

表1. 肝機能検査異常を認めた6症例

症例	年齢	性	治療開始前		
			血小板 (/μl)	ALT (IU/L)	好酸球 (%)
1	79	F	8.2万	112	1.3
2	67	M	12.1万	18	8.8
3	71	M	14.6万	31	3.3
4	66	M	14.7万	42	14.6
5	54	M	13.4万	48	1.8
6	74	F	9.5万	28	2.1

全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 100 IU/L以上の肝障害を認めた6例での肝機能異常(正常上限値以上)出現時期は、6週が1例、8週が4例、10週が1例であった。DDW-J2004薬物性肝障害診断基準のスコアリングによれば、7点が3例(症例1,2,6)、5点3例(症例3,4,5)であった。ALT 100 IU/L以上300 IU/L未満の3例(症例3,4,5)では、投与量の変更もなく治療継続しているが、ALT値は改善している。ALTが300 IU/L以上となった3例のうち、症例1は高齢、肝硬変症例のため治療を中止した。ALT値は、速やかに低下し終了後12週の時点でALT正常、HCV RNA陰性を維持している。症例2と症例6では、1週間休薬後、ALT値の改善がみられたため、DCV通常量+ASV 1/2量で治療を再開した。2例ともに現在のところALT値の再上昇はみられていない。

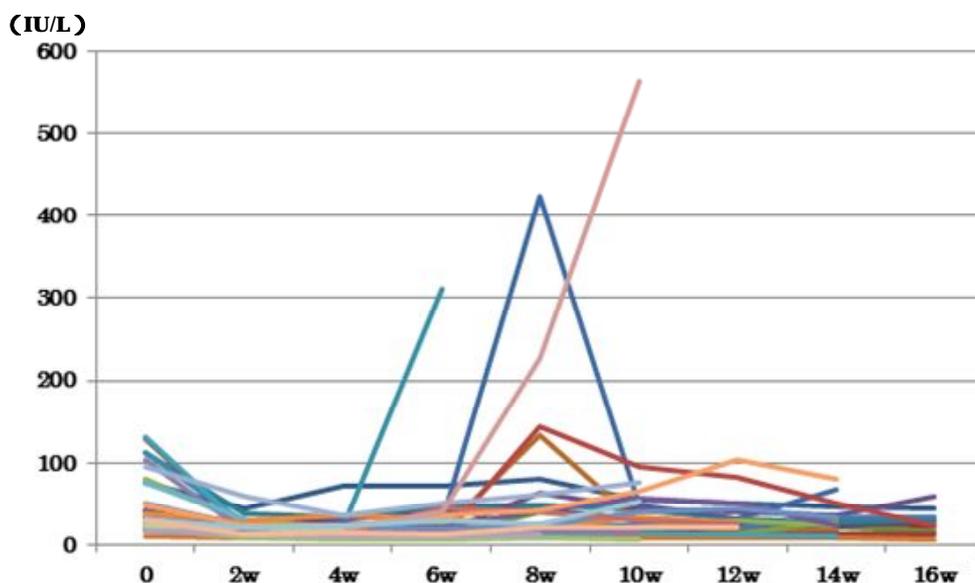


図3．全30症例のALT値の推移

次に好酸球増多について検討した（表2）。治療開始前から持続的に好酸球が増多（6%以上）している症例が3例。うち2例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を認めた。治療中に6%以上の好酸球増多を認めた症例は8例であった。出現時期は治療開始2週後が1例、4週後が7例であった。8例中4例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を認めた。一方、好酸球増多のみられていない19例では1例もALT 100 IU/L以上の上昇を認めなかった。

表2．ALT値と好酸球

	好酸球			計
	治療開始前から6%以上	治療中に6%以上	治療中も6%未満	
ALT <100	1	4	19	24
ALT 100	2	4	0	6
計	3	8	19	30

D．考察

DCV/ASV併用療法の国内3相試験では、IFN不適格未治療あるいはIFN不耐容例で87.4%、前治療無効例でも80.5%と非常に高い著効率であった。また、有害事象による中

止例は5%で、そのほとんどが肝機能検査値異常によるものであり、IFNのような発熱、全身倦怠感などの自覚症状や血球減少などの多彩の副作用はほとんど認められなかった。

当院で経験した有害事象は、やはり肝機能検査異常が最も多く（20%）、全例、好酸球の増多を伴い、アレルギー性、肝細胞障害型薬物性肝障害による肝機能検査異常の可能性が高いと判断した。

ALT値と好酸球数の関係では、治療中に6%以上に好酸球が増多していない19例ではALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常値を認めた症例はなかった。一方、治療開始以前から長期間にわたり好酸球増多している3例中2例、治療開始時には好酸球増多がなく、開始後に6%以上になった8例中4例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を呈した。肝機能検査異常より、好酸球増多は先行していることから、好酸球増多合併例では、薬剤性肝障害に特に留意すべきである。

E．結論

2014年12月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入した30例について検討した。

ALT 100 IU/L以上の肝障害検査異常は6例（20%）で認められた。ALTの上昇に先行して好酸球増多がみられることから、特に高齢者、肝病変進行例で好酸球増多が認められた症例では、より注意深い経過観察が必要であると思われる。

F．研究発表

なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。