

**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**

当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績

研究分担者 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

**研究要旨** 当院におけるGenotype1bのC型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績について検討した。当院では平成25年2月までに22症例にダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療導入をおこなった。平均年齢は69.4歳で従来の治療より高齢者が対象となった。

HCV-RNAの低下は概ね良好で、RVR率は78.9%であった。1症例でHCV-RNA低下が悪く治療を中止したが、この症例はシメプレビル、ペグインターフェロン、レベトール併用療法の既往のある患者であった。

副作用は軽微で、副作用のために治療を中止した症例はない。

**研究協力者**

山下 晋作	小倉医療センター
大江 真里	小倉医療センター
正月 泰士	小倉医療センター

適応となった。当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績を検討した。

**A . 研究目的**

C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は着実に治療成績を向上させてきた。従来、難治とされてきたGenotype1bのC型慢性肝疾患に対しても、2011年にテラプレビル併用、2013年シメプレビル併用のインターフェロン療法が保険適応となり、SVR率は90%前後となっている。

しかし、これらのインターフェロンを使う治療法は、副作用のため過去の治療で不耐容であった症例や、様々な理由からインターフェロンを含む治療に不適格の症例では使えない。また、過去のインターフェロンで全くウイルスが低下しなかった症例では、十分な治療成績を得ることができない。

このような状況で、2014年初めてのインターフェロンを使わない治療法であるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が保険

**B . 研究方法**

当院において2014年9月より2015年1月までにダクラタスビル・アスナプレビル併用療法(DCV+ASV)を導入した22例を対象とした。表1に患者背景を示す、参考のため当院でのシメプレビル、ペグインターフェロン、レベトール併用療法(SMV+PR)15例の患者背景と比較した。

DCV+ASV症例の平均年齢は69.4歳であり、SMV+PR症例に比べ約10歳高かった。DCV+ASV症例の最高齢は84歳であった。血小板数はDCV+ASV症例でSMV+PR症例に比し優位に低く、より線維化が進行した症例が多く含まれているもの考えられた。

DCV+ASV症例については、direct sequence法でNS5A領域Y93、L31、NS3領域D168の耐性変異がないことを確認して治療開始した。

表1．患者背景

	DCV+ASV	SMV+PR
症例数	22	15
年齢(才)	69.4±8.8	58.9±10.4
男：女	8：14	7：8
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.1±0.7	6.4±0.8
Hb (g/dl)	12.6±1.5	13.6±1.4
PLT(万/mm <sup>3</sup> )	13.0±5.3	17.8±6.2

### C．研究結果

表2に前症例の治療経過を示す。

表2．治療経過

性	年齢	前治療	0W	1W	2W	4W	8W	12W	16W		
1	女	62	TPV/PR	LC	6.3	1.9	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
2	男	75	PR	CH+HCG	6.5	2.1	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
3	男	53	初回	LC	5.6	未検出	<1.2+	<1.2+	未検出	未検出	未検出
4	女	63	SMV/PR 4週間	CH	7.2	2.4	2.6	5.5			
5	女	76	PR	LC	5.9	2.5	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
6	男	84	初回	LC	6.3	2.0	<1.2+	<1.2+	未検出	未検出	未検出
7	女	69	PR	LC+HCG	5.8	1.2	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
8	男	69	IFN単剤	CH	4.3	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
9	女	76	PegIFN単剤	CH	6.5	2.5	2.0	1.3	未検出	未検出	未検出
10	女	74	PR	LC	6.5	3.0	1.7	未検出	未検出	未検出	未検出
11	女	63	PR	CH	5.6	1.5	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
12	男	78	PR	LC+HCG	5.2	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
13	女	78	PR	CH	5.5	1.5	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
14	女	50	PR	LC	6.2	2.2	1.7	未検出	未検出	未検出	未検出
15	女	73	PR	CH+HCG	6.7	2.3	<1.2+	未検出			
16	女	65	SMV/PR 3日間	CH	6.5	<1.2+	<1.2+	未検出			
17	男	79	PR	CH	6.5	3.0	2.3	未検出			
18	女	57	PR	CH	6.7	1.5	<1.2+	未検出			
19	男	67	PR	CH	6.4	2.5	<1.2+	未検出			
20	女	72	初回	CH	6.0	1.9	<1.2+	未検出			
21	男	62	初回	CH	6.4	1.6					
22	女	67	初回	CH	5.2	2.4					

ほとんどの症例で、治療開始後すみやかにHCV-RNAが低下した。4週目を経過した19症例中15症例でHCV-RNAが陰性化した(RVR率、78.9%)。

症例4のみが最初の1週間でHCV-RNAが7.2から2.4まで低下したもののその後低下せず、4週目で中止した。症例4は、SMV+PR療法の既往のある症例で、SMV+PR療法時、最初の1週間でHCV-RNAが7.0から3.1まで低下したもののその後低下せず、4週目で中止している。DCV+ASV療法はSMV+PR療法中止23週間後の開始で、DCV+ASV療法前の耐性検査では、NS5A領域Y93、L31、NS3領域D168は陰性であったものの、NS3領域Q80の耐性変異が陽性であった。

22症例中6症例で感冒症状がみられたがいずれも一過性で臨床問題となった症例はなかった。

図1にALTの経過を示す、ほとんどの症例で治療開始とともに速やかに正常化するが、その後3例で100前後まで上昇した。しかし、3例とも治療継続にも関わらず自然に低下し

た。

毎回、服薬確認しているが、1症例を除いて忘れずに服薬できている。症例7(69歳、女性)については飲み忘れが発生し、その都度服薬指導を必要としている。軽度の認知症の合併の可能性がある。

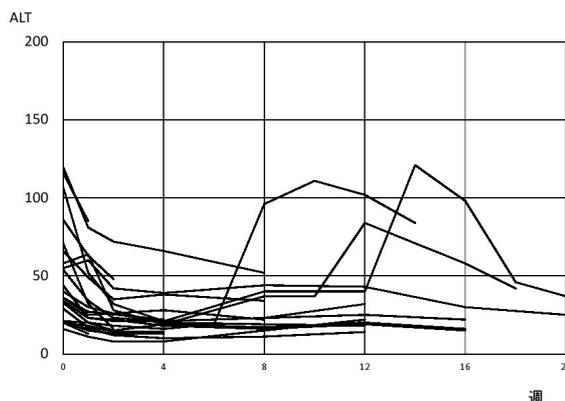


図1．ALTの推移

### D．考察

インターフェロンを使わない治療法であるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が保険適応となり、今までインターフェロン療法ができなかった症例にまで治療対象が広がった。当院のDCV+ASV症例も従来治療に比べ、より高齢に、より線維化進行例になっている。

HCV-RNAの低下はほとんどの症例で良好であったが、SMV+PR療法の既往のある1例のみがHCV-RNAの低下が不良で中止となった。この症例の治療前の耐性変異としては、NS5A領域Y93、L31、NS3領域D168は陰性であったが、NS3領域Q80の耐性変異が陽性であった。HCV-RNA低下不良の主な原因がQ80の耐性変異によるものか、治療開始後D168などの別の耐性変異が新たに生じたものかは不明である。

ALTはほとんどの症例で治療開始とともに速やかに正常化した。その後急に100前後まで上昇する症例があった。国内臨床試験においても急激にALTが上昇し治療中止となった症例があり、DCV+ASV療法にあっ

ては、ALT上昇に注意することとなっている。しかし、当院での経験のように急に100前後まで上昇しても、その後自然に低下し治療継続可能となる症例があることも留意する必要がある。

DCV+ASV療法は、内服薬で耐性の問題もあり、確実な服薬が必須である。当院では導入時は2泊3日の入院とし、病棟薬剤師が服薬指導している。それでも1症例はどうしても服薬が忘れがちとなっている。その要因は軽度の認知症と思われるが、対象患者が高齢化するなか、治療対象の選定も含め今後問題となってくるものと考えられる。

#### **E . 結論**

当院でのダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績を報告した。大きな副作用もなく、HCV-RNA低下不良で中止した1例を除き治療経過は良好である。

#### **F . 研究発表**

なし。

#### **G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。