

**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併用療法の治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器内科科長
研究協力者 河野 博孝 国立病院機構呉医療センター 消化器内科医長

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。当院における治療成績等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、SVR12の効果判定が可能であった130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。患者背景：

観察期間の中央値は42ヶ月であった、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。HCV耐性変異は194人中52人に耐性変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性変異はY93H-21人、L31M-5人、D168-2人であった。

ウイルス学的反応性：

全症例の治療開始後のHCV RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）の経過は、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）の経過は、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

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39人（29.2%）、発熱4人（3%）、鼻咽頭炎4人（3%）、頭痛4人（3%）、下痢2人（1.5%）、掻痒感、蕁麻疹5人（4%）、脱毛2人（1.5%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。

ALT 100以上の肝機能障害出現患者（n=18）は、投与開始3週目から20週までに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84%に認められた。

【まとめ】

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

A . 研究目的

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

B . 研究方法

対象は当院にて2014年9月より2015年3月までにdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法を導入し、SVR12の効果判定が可能であった130例。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42ヶ月、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT44人（34%）、肝硬変患者は22人（18%）、前治療あり患者は82人（63%）、前治療無効症例は39人（47%）、HCC治療歴ありは22人（18%）であった（表1）。

表1. 患者背景

	N=130
観察期間, -Median, -Range	42W(38-48W)
年齢 (歳)	
-Median, -Range	72(41-85)
男性, n(%)	53(41%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	44(34%)
TT	86(66%)
HCV RNA, Mean log ₁₀ U/ml ± SD	5.94 ± 0.58
肝硬変, n(%)	22(18%)
前治療あり, n(%)	82(63%)
Response to prior therapy -null, n(%)	39(47%)
HCC治療歴あり, n(%)	22(18%)

HCV耐性変異判定はインペーダー法にて測定し対象194人中52人に耐性関連変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性関連変異はY93H変異を有する21人、L31M変異を有する5人、D168変異を有する2人であった。

(2) ウイルス学的反応性：

全症例の治療後のHCV-RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）では、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった（図1,2）。

図1. ウイルス学的効果

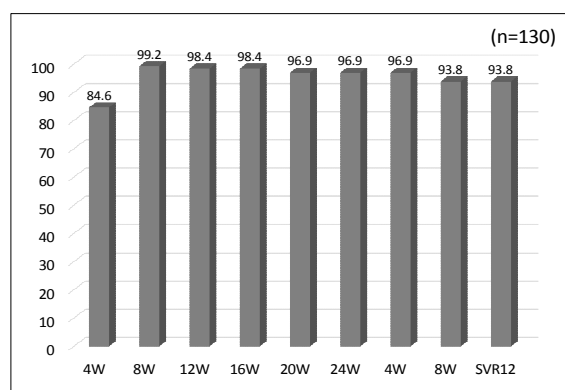
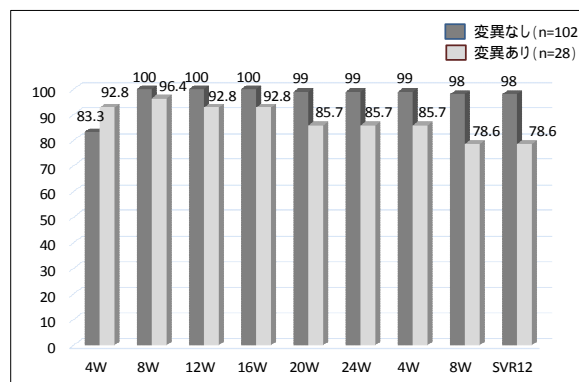


図2. 耐性変異検出別ウイルス学的効果



耐性関連変異検出患者では投与中再燃が3人、投与後再発を3人認めた（表2）。

耐性関連変異のない患者からは投与中再燃が1人、投与後再発を1人認めた。耐性関連変異のない患者かの投与中再燃を認めた1人はシメプレビル + Peg-IFN + リバビリン併用療法を投与2週目で副作用のため中止した既往があった（表3）。

表2. 耐性変異検出患者(n=28)

性	年齢	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28	IFN既往	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12
M	77	CH	mutant			TT	(+)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	73	Lc	mutant			TG	(+)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	71	CH	mutant			TT	(-)	5.9	(-)	(-)	5.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	62	CH	Mix(Y<H)			TT	(-)	6.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	73	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.2	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	63	CH	Mix(Y=H)			TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	80	Lc	Mix(Y=H)			TG	(-)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	4.3	5.6
F	81	Lc	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	75	CH	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	5	5.7
M	75	CH	Mix(Y=H)			TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y=H)			TT	(+)	6.7	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y=H)			TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	3	5.6
M	80	CH	Mix(Y=H)			TT	(+)	5.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	82	CH	Mix(Y=H)			TT	(+)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	68	CH	Mix(Y=H)			TT	(+)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	CH	Mix(Y=H)			TG	(+)	6.2	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y=H)			TG	(-)	5.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	81	CH	Mix(Y=H)			TG	(+)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	Lc	Mix(Y=H)			TT	(+)	5.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	83	CH	Mix(Y=H)			TG	(-)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	70	CH		mutant		TT	(+)TPV	6.3	(-)	5.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	83	Lc		Mix(L=MI)		TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	67	Lc		Mix(L=MI)		TG	(+)TPV	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	82	CH		Mix(L=H)		TT	(-)	5.3	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	Lc		Mix(L=H)		TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	CH			Mix(D=V)	TG	(+)SMV	6.6	(-)	(-)	(-)	(-)	1.2		5.7		5.4
F	76	CH			Mix(D=V)	TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

表3. 再燃を認めた、耐性変異無し症例2例

背景												
	性別	年齢	体重 (Kg)	AST	PLT	Cre	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN既往
症例1	M	74	56	24	22.5	0.6	CH	wild	wild	wild	G/G	SMV(2週中止)
症例2	M	78	52	23	7.4	1.1	CH	wild	wild	wild	T/T	-

治療経過										
	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12
症例1	5.3	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2+	4.7	5.0	4.9	4.9
症例2	5.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2+	2.6

(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39人(29.2%)、発熱4人(3%)、鼻咽頭炎4人(3%)、頭痛4人(3%)、下痢2人(1.5%)、掻痒感,蕁麻疹5人(4%)、脱毛2人(1.5%)が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた(表4)。

ALT/AST 100U/L以上の肝機能障害出現患者(n=18)は、投与開始3週目から20週までに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84%に認められた。肝機能障害で中止となった症例は1例で、その他の症例はウル

ソデオキシコール酸、SNMC投与で肝機能の改善が得られ投与継続が可能であった。また肝機能障害に対してasunaprevirの減量を行った症例を1例認めた(表5)。

表4. 有害事象

有害事象	Grade 1,2, n(%)	Grade 3, n(%)
肝機能障害(ALT)	Grade 1, -31(23%) Grade 2, -8(6.2%)	1 (1%)
発熱	4 (3%)	-
鼻咽頭炎	4 (3%)	-
頭痛	4 (3%)	-
下痢	2 (1.5%)	-
掻痒感,蕁麻疹	5 (4%)	-
脱毛	2 (1.5%)	-
脳梗塞		1 (1%)

D. 考察

耐性関連変異のない患者では、ETR-99%、SVR12-98%と良好な結果が得られた。一方耐性関連変異検出患者では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

有害事象はグレード1,2の軽微なものが多く、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。

表5 . 肝機能障害出現患者 (ALTorAST100以上,n=18)

性別	年齢	体重 (g)	肝組織	Y93H	L31M	D163	トランス上昇週	トランスMax週	AST (U/L)	ALT (U/L)	Eos(%) 最大値	治療
F	73	38	CH	wild	wild	wild	3W	12W	77	140	5.1	UDCA,SNMC
M	62	73	CH	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6	UDCA,SNMC
F	77	57	Lc	wild	wild	wild	6W	8W	379	303	8.0	中止
F	78	54	CH	wild	wild	wild	6W	8W	182	169	9.2	UDCA,SNMC
M	60	73	CH	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6	UDCA,SNMC
F	69	62	CH	wild	wild	wild	8W	8W	95	104	14.2	UDCA,SNMC
F	63	43	CH	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0	UDCA,SNMC 減量
M	66	63	Lc	wild	wild	wild	8W	11W	69	102	17.3	UDCA,SNMC
F	66	69	CH	wild	wild	wild	8W	15W	97	127	5.4	UDCA,SNMC
M	64	58	CH	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0	UDCA,SNMC
M	64	50	CH	wild	wild	wild	10W	10W	108	107	10.8	UDCA,SNMC
M	76	43	CH	Mix(Y>H)	wild	wild	10W	15W	118	100	5.5	UDCA,SNMC
F	65	56	CH	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7	UDCA,SNMC
F	70	60	CH	wild	wild	wild	12W	22W	114	171	11.9	UDCA,SNMC
M	83	57	CH	wild	wild	wild	14W	15W	118	179	7.7	UDCA,SNMC
F	70	43	CH	wild	wild	wild	20W	21W	189	120	16.9	UDCA,SNMC

E . 結語

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の成績を報告した。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

1) 河野博孝、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、高野弘嗣 . 当院におけるDCV/ASV経口2剤併用療法の初期治療成績 . JDDW 2015

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。