

**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治療成績

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、2014年9月に保険認可となった。今回2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入したGenotype1b C型慢性肝疾患60例の治療成績について検討した。治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は98%（59/60）、SVR12は90%（44/49）、SVR24は86%（32/37）と良好な成績であった。副作用は、治療の中止・減量を必要とした肝機能障害が8例（13%）みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。治療中止例・シメプレビル（SMV）治療例以外の無効例3例はいずれも男性で、うち2例は肝硬変、ALT高値例であり、HCCの発生に十分注意しつつ、今後の治療を検討する必要がある。

**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部
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

**A . 研究目的**

C型肝炎の治療は、DAA（Direct Acting Antivirals）の登場により飛躍的に向上している。特に2014年9月に保険認可となった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）併用療法は、従来IFNが投与できなかった高齢者、合併症を有する症例やIFN無効例にも高い治療効果を期待される。そこで今回、当院での治療例の治療成績、有害事象などについて検討した。

**B . 研究方法**

対象は2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV+ASVの投与を開始した60例である。全例すでに投与は終了している。男性28例（46.7%）、女性32例（53.3%）、年齢は41～80歳（平均年齢69.2±8.8歳）、国内第III相臨床試験では対象外であった75歳以上の高齢者が21例（35%）を占めていた（図1）。慢性肝炎36例、肝硬変24例。肝細胞癌（HCC）の合併や既往無し55例、HCCの治療歴あり5例（いずれもDCV/ASV治療開始時点でHCCの再発無し）、IFN未治療例29例。うちIFN適格例4例、IFN不適格例25例。（その理由は高齢14例、血小板減少6例、精神疾患3例、心疾患2例）、IFN不耐容例4例（皮疹3例、網膜症1例。）前治療無効例27例（従来型IFN、PEG-IFN単独6例、PEG-IFN+RBV15例、TPV+PEG-IFN+RBV4例、SMV+PEG-IFN+RBV2例）。

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は

4.5~7.4(6.0±0.7)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の変異例が1例であった(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)。

治療効果については、治療開始後2,4,8,12週、終了時、治療終了後4,12,24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

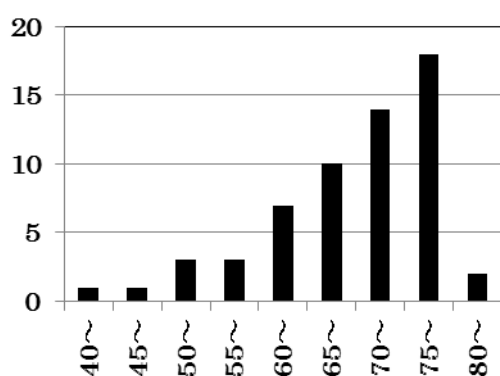


表1. 対象症例

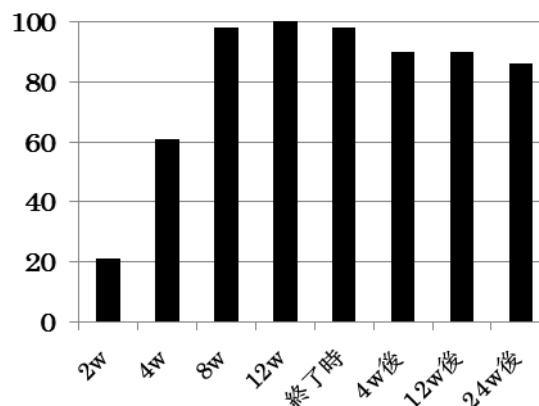
男:女	28:32
年齢	41~80歳(69.2±8.8歳)
CH:LC	36:24
HCC無:有	55:5
HCV RNA	4.5~7.4(6.0±0.7)LogIU/ml
Plat	4.4~24.3(13.1±5.1)x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	19~212(58.3±44.2)IU/L
ALT	11~225(56.1±43.2)IU/L
AFP	1.2~292.9(17.1±41.0)ng/ml

## C. 研究結果

### 1) HCV RNA陰性化率

対象症例60例のうち、有害事象などによる中止例が4例で、残りの56例はすでに24週の治療を終了している。HCV陰性化率は、2週で21%(11/53)、4週61%(36/59)、8週98%(56/57)、12週100%(57/57)、終了時(あるいは中止時)98%(59/60)と良好であった。Breakthroughは1例のみであった。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



治療終了4週が経過しSVR4が判定可能な症例は50例で、うち45例(90%)がHCV RNA陰性であった。SVR12は90%(44/49)、SVR24は86%(32/37)であった。

副作用などで中止例は4例、その治療効果はSVR24が3例、再燃が1例。前治療がTPV+PEG+RBVの4例はいずれもSVR24、SMV+PEG+RBVの2例は1例が再燃、1例は終了時HCV RNA陰性で経過観察中である。

L31変異例、Y93変異例は2例ともSVR24であった。治療完遂例のうち、前治療がSMV+PEG+RBVの症例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93%(40/43)であった。

再燃例4例とBreakthrough 1例を表2に示す。治療中止例と前治療SMV例以外の3例は、いずれも男性で、うち2例はLC、治療開始前のAST、ALTが高値であった。

表2. 再燃例・Breakthrough例

症例	年齢	性	診断	前治療	投与期間	AST	ALT
1	77	F	CH	なし	4w	69	96
2	70	F	CH	SMV	24w	25	20
3	71	M	CH	なし	24w	27	31
4	79	M	LC	IFN	24w	158	130
5	59	M	LC	なし	24w	169	225

症例1~4 再燃例、症例5 Breakthrough例

## 2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱5例（8%）、うち38℃以上が3例。下痢、咽頭痛各2例（3%）、咳1例（2%）、全身倦怠感1例（2%）などであった。自覚症状が強かった咳の症例（表2の症例1）で治療を中止した。臨床検査値の異常では、AST、ALT

150IU/L以上の肝機能検査異常が7例（12%）であった。全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 150IU/L以上の肝障害を認めた7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5例、10週が1例であった。

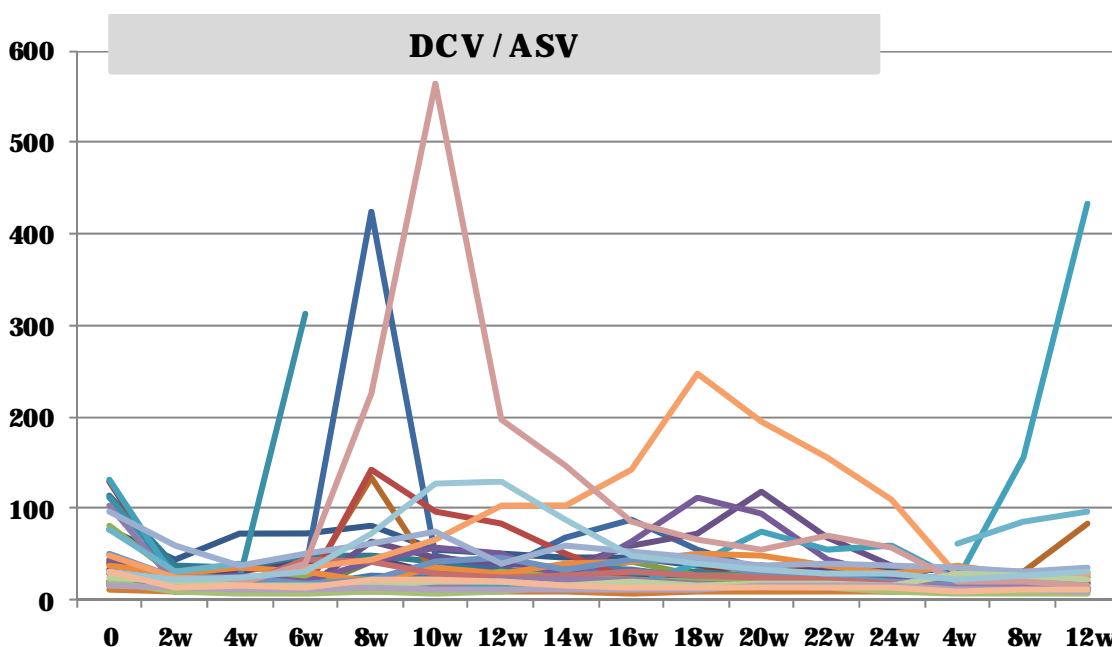


図3．DCV/ASV投与60症例のALT値の推移

高齢（79歳）かつ肝硬変のため1例で6週時点で治療を中止したが、他の6例は休薬やASVの減量により肝機能データは改善したため24週間の治療を行うことができた。

またAST、ALTの著明な上昇を伴わない黄疸（T.Bil 4.3mg/dl）出現例が1例あり、3週で治療を中止した。上記肝障害出現例8例中6例で終了後12週以上経過しており、全例SVR12となっている。

副作用による中止例は3例、他に治療中にHCCと診断しHCC治療を行うためにDCV/ASVの投与を中止した症例が1例ある。

治療中止例4例を表3に示す。

表3．治療中止例

症例	年齢	性	診断	中止理由	中止時期	効果判定
1	77	F	CH	咳	4w	再燃
2	79	F	LC	ALT高値	6w	SVR24
3	66	F	CH	黄疸	3w	SVR24
4	76	M	LC	HCC治療	16w	SVR24

## D．考察

DCV/ASV併用療法の国内第III相臨床試験では、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。しかし、Y93に変異がある症例での著効率は43.3%と非常に悪い（Y93に変異のない例では91.3%の著効

率)。

そのため、当院では全例治療開始前にL31とY93の変異をダイレクトシーケンス法にて測定し、変異がある症例には原則治療を行わなかった。また、国内第III相臨床試験では対象外であった前治療にSMV + PEG + RBVを行っている症例では、市販後のデータから治療成績が極端に悪いことが知られている。

当院の治療成績では、治療完遂例でSVR12が判定可能な45例のうち、SMV + PEG + RBVによる前治療例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93.0%であり、国内第III相臨床試験の成績とほぼ同等であった。今回の検討で、SMV治療歴もなく、DCV耐性変異もない症例で無効例が3例あった。いずれも男性、このうち2例は肝硬変で、治療前のAST、ALTが高値であり、HCC発生のリスクが非常に高いと思われる症例であった。

2015年9月にはレジパスビル(LDV) + ソホスブビル(SOF)が保険認可された。DCV/ASVよりもさらに高い治療効果(変異ウイルスにも有効)治療期間の短縮(12週)薬剤耐性ウイルスの出現もほとんどなく、副作用も少なく安全性も高いことから、genotype1b C型肝炎の治療の第一選択となっている。一方、DCV/ASVで著効に至らなかった症例では、両剤の薬剤耐性変異(D168、L31、Y93)が出現し、多剤耐性になっている可能性が高い。LDV/SOFが前治療DCV/ASV例に対しても有効かどうかは、まもなく結論が出るであろうが、現時点では次世代の治療まで待機するべきと思われる。

## E . 結論

2014年9月1日から2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入した60例について検討した。

治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は

98% (59/60)、SVR12は90% (44/49)と良好であった。副作用は、治療の中止・減量を必要とした肝機能障害が8例(13%)みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。

DCV/ASV非著効例の治療については、今後検討が必要である。

## F . 研究発表

なし。

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。