

**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
併用療法の治療成績と肝障害についての検討

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するDAA 2剤併用療法が承認され、高い治療効果が期待されている。今回我々はDCV + ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。DCV + ASV併用療法のSVR12は87.5%で、不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異を認めた。前治療SMVのSVR24は、2/3（66.7%）であった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は37.5%に出現したが、肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者では、有害事象・治療効果に差はなかった。DCV + ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。

研究協力者

中井亮太郎	金沢医療センター	消化器科
清島 淳	金沢医療センター	消化器科
宮澤 正樹	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科
加賀谷尚史	金沢医療センター	消化器科
鷓浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回我々はDCV + ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。

B . 研究方法

I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。薬剤耐性変異はPCR-Invader法を用い、陽性・弱陽性・測定不能も含めて陽性とした。正常上限の2倍以上の肝機能異常を肝障害と定義し検討した。また75歳以上の高齢者群と74歳未満の非高齢者群の2群に分けて比較検討した。

C . 研究結果

43例の対象は男性：女性 = 13：30例、年齢の中央値は67歳、初回治療：再治療 = 13：30例、慢性肝炎：肝硬変 = 32：11例、IL28BはMA:HE=30：10例であった。治療前のNS5A L31変異は8例（18.6%、陽性2、弱陽性1、判定不能5）、Y93変異は19例（44.2%、陽性1、弱陽性18、判定不能0）、L31・Y93多重変異は5例（11.6%）であった。またNS3領域の変異は28例（65.1%、陽性11、弱陽性11、判定不能6）にみられ、NS3 + NS5A領域変異の変異は15例（34.8%）であった。DCV + ASV併用療法のSVR12は28/32例（87.5%）で、VBTが3例（9.4%）、NRは1例もなく、relapserを1例（3.1%）に認めた（図1）。NS5Aの変異の有無で検討すると、NS5A変異なしではSVR12は15/16例（93.8%）、L31変異例では1/2例（50%）、Y93変異例では9/10例（90%）、L31・Y93多重変異例では3/4例（75%）であった（図2）。不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異（L31V弱陽性1例、D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1% 1例、Y93H 99% 1例）を認めた。前治療SMVは3例あり、治療前にD168V陽性1例、D168V陽性 + D168A弱陽性1例の2例はSVR24を達成

したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例（37.5%）に出現した。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者を比較すると、高齢群12例はすべて女性であるのに対し、非高齢群31例では男：女 = 13：18例でその差は有意であった（ $p < 0.01$ ）。また高齢群でHb値が有意（ $p < 0.05$ ）に低値（高齢群：非高齢群 = 11.7：12.6）であった。治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後で高齢群：非高齢群 = 75%：71%、8週後で高齢群：非高齢群 = 91.7%：100%で、両群間で差はなかった。SVR12は両群ともに87.5%（高齢群7/8例：非高齢群21/24例）有害事象にも差はなく、DCV + ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

図1：治療成績

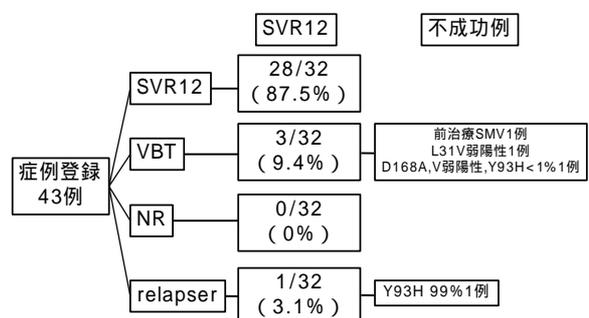
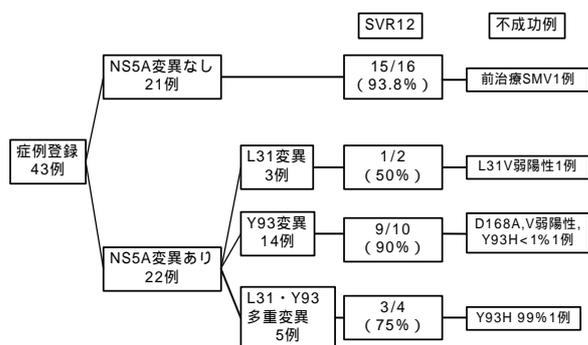


図2：治療成績



D．考察

ダクラタスビル (DCV) + アスナプレビル (ASV) によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。43例の年齢の中央値は67歳であり、当院でのTVR治療に比して10歳高齢、SMV治療と同等であった。特に75歳以上の高齢者が12例と多く、80歳以上も2例含まれていた。IFN治療によらないため忍容性が高くなり、高齢者にも投与し易くなったと思われる。現在32例がSVR12の判定が可能であり、28/32例 87.5%がSVR12を達成していた。すべての症例がETR後であり今後はrelapseの危険のみがあるがさらにSVR12率は向上すると思われる。一方で治療不成功だった4例は前治療SMVが1例、3例に薬剤耐性変異 (L31V弱陽性1例、D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1%1例、Y93H 99%1例) を認めた。Y93耐性は19例 (44.2%) に

認め、陽性群はY93H 99%陽性の1例のみだったがSVR4にrelapserとなった。残りのY93H<20%の弱陽性18例では1例 (D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1%1例) がVBTとなった。前治療SMVは3例あり、治療前に薬剤耐性変異を認めた2例はSVR24を達成したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。今後前治療SMVの症例は治療前に薬剤耐性変異の有無を問わずSofosbuvir + Ledipasvir治療が第一選択となる。治療中止は7例で5例が肝機能障害 (うち1例はVBTを伴う)、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例 (37.5%) に出現し5例が中止に至ったが、そのうち治療後5-7Wで肝機能障害のために中止した3例でSVRが得られている。肝機能障害の経過は、中止例では中止後に5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例と良好であり、また肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者12例はすべて女性で、Hb値が有意 ($p < 0.05$) に低値であったが、治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後および8週後で両群間で差はなかった。またSVR12は両群ともに87.5%、有害事象にも差はなく、75歳以上の高齢者のDCV + ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

E．結論

DCV + ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。また75歳以上の高齢者に対してもDCV + ASV併用療法は、比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 太田 肇, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一, 鵜浦雅志. 治療前肝内ISGs発現量からみたC型慢性肝炎に対するPeg-IFN + RBV + プロテアーゼ阻害剤療法 (3剤併用療法) の治療効果に関する検討. 第51回日本肝臓学会総会, 熊本, 2015.5.
- 2) 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 太田 肇, 鵜浦雅志. 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早期ウイルス効果についての検討. 第69回国立病院総合医学会, 札幌, 2015.10.
- 3) 大和雅敏, 清島 淳, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 太田 肇, 鵜浦雅志. C型肝炎に対する経口2剤治療対象患者におけるウイルス変異状況と早期ウイルス効果の検討. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 4) 小村卓也, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 丸川洋平, 太田 肇, 鵜浦雅志. 健常者におけるサイトメガロウイルス肝炎の臨床経過. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 5) 太田 肇, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 鵜浦雅志, 笠島里美, 川島篤弘. 自己免疫性肝疾患における肝組織IgGおよびIgM免疫染色の有用性についての検討. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 6) 宮澤正樹, 太田 肇, 清島 淳, 中井亮太郎, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 吉田真理子, 西野隆平, 松下栄紀, 鵜浦雅志. Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソフォスブビル・リバビリン併用療法の使用経験. 第121回日本消化器病学会北陸地方会, 金沢, 2015.11
- 7) 中井亮太郎, 太田 肇, 清島 淳, 宮澤

正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 鵜浦雅志. 高齢者に対するDCV + ASV併用療法の検討. 第41回日本肝臓学会西部会, 名古屋, 2015.12.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。