

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎に対するOmbitasvir + Paritaprevir/Ritonavir併用療法の治療効果

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するOBV + PTV/r療法は先行する臨床試験では高い著効率が報告されているが、実臨床での有用性や安全性についての報告は、まだ少ない。そこで、OBV + PTV/r療法におけるウイルス学的著効率、副作用の発現頻度、治療前後での肝合成能の変化などを評価した。

OBV + PTV/r療法開始後、速やかにHCV-RNA量は低下しRVRは85.3%と他のDAA治療に比して高い傾向を認めた。副作用による中止例は3例であり、いずれも中止後に副作用症状は速やかに改善した。また、重篤な副作用は認めなかった。SVR12は95.7%に達し治療前と比して血清AlbやT-Choなどの肝合成能の改善を認めた。

以上よりOBV + PTV/r療法は有用性と安全性が高いと考えられた。

A．研究目的

HCV NS5A 阻害剤である Ombitasvir (OBV) とNS3/4阻害剤である Paritaprevir (PTV)、プースターである Ritonavir は配合剤として2015年12月に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してOBV + PTV/r療法が行われている。先行する臨床試験では高い著効率が得られておりその有用性が期待されているが、実臨床での有用性や安全性については、まだ不明である。今回我々はOBV + PTV/r療法時の治療経過について他施設で前向きに検討を行い、OBV + PTV/r療法におけるウイルス学的著効率、副作用の発現頻度、治療前後での肝合成能の変化などの評価を行った。

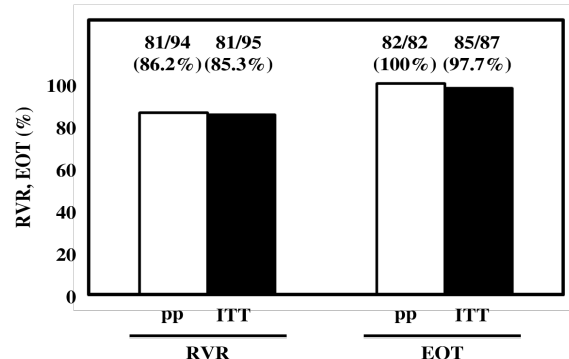
B．研究方法

2015年12月から2017年1月までに共同研究施設において、HCV Genotype 1b 100例に対しOBV + PTV/r療法を導入した。ウイルス学的効果や副作用、治療前後の変化について分析し評価した。

(倫理面への配慮)

解析を行う患者には文書にて同意を得た。個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

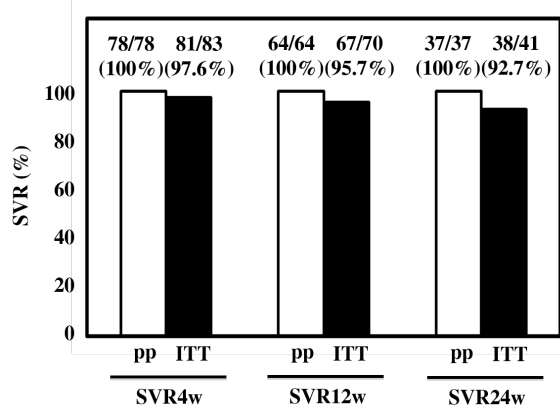
C．研究結果



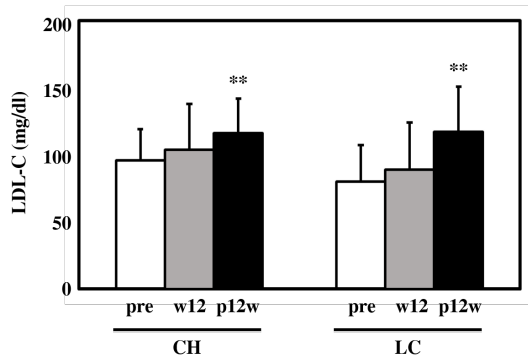
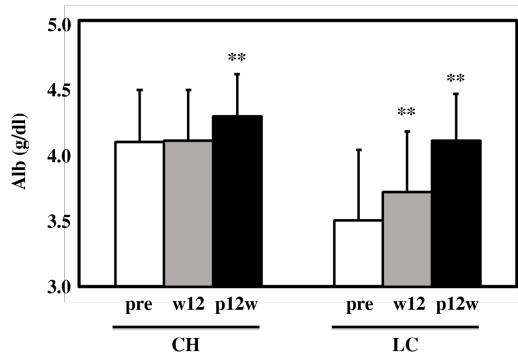
本研究におけるOBV + PTV/r療法のRVR、EOT達成率はITT解析でそれぞれ85.3%、97.7%であった。治療開始後、HCV-RNA量やトランスアミナーゼは急速に低下し、全身

倦怠感や食思不振等の自覚症状も顕著に改善した。

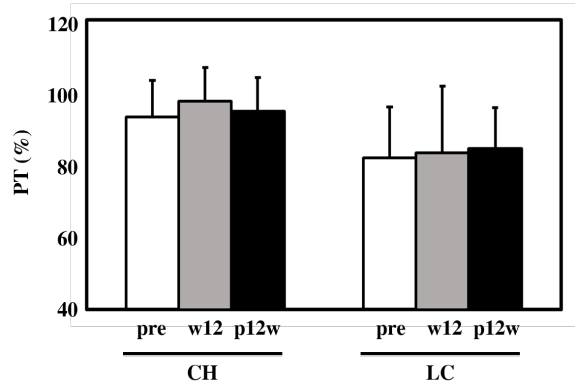
治療中止例は、Viral breakthroughが2例、有害事象が3例であった。有害事象症例はいずれも治療中止後に速やかに改善した。また今回の研究では重篤な副作用は認めなかった。



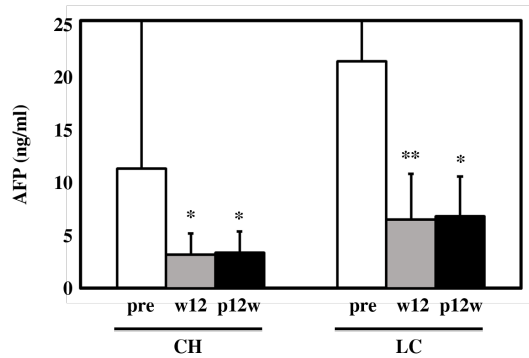
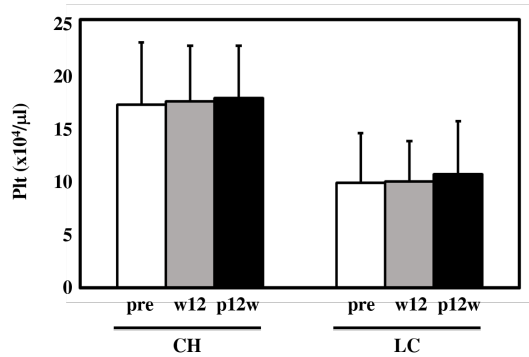
SVR12, SVR24達成率はITT解析でそれぞれ95.7%, 92.7%と高い奏功率を認めた。またNS5A領域のY93変異症例は6例であったが、うち4例はSVR12を達成しており、残り2例はHCV-RNA陰性化したまま経過観察中である。



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre



血清Alb, T-Chol, LDL-Cholは慢性肝炎(CH)群、肝硬変(LC)群ともに治療開始前に比して治療終了12週後で有意に上昇した。しかし、PT活性は大きな変化を認めなかった。



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre

治療前後の血小板数には差を認めず、LC群に限った解析でも有意差は認めなかった。血清AFPは治療終了時に有意な低下を認め、SVR12達成時にも同様に低下していた。

D. 考察

本研究におけるSVR12達成率は先行する臨床試験と同等の成績と考えられる。治療開始後、速やかにHCV-RNAは低下し、それに

伴いトランスアミナーゼや自覚症状の改善を認めた。RVR達成率は85.3%に達し、他のDAAs治療に比して高い傾向にあると考えられる。今回、有害事象で中止となった症例は3例でいずれも投与中止後に速やかに症状改善しており、また重篤な副作用を呈した症例もないことから、安全性にも優れていると考えられる。

治療開始前に比してSVR12達成時の血清Alb, T-Cho, LDL-Cは有意に上昇しており、肝合成能の速やかな改善を認めた。この現象はHCV-RNAの速やかな低下により肝細胞内での代謝環境が劇的に変化したためであろう。一方、PT活性は大きな変化は認めておらず、HCV-RNAの存在自体が与える影響がAlbuminやCholesterol合成では大きく、凝固因子産生では小さいことが推察される。

また、今回、血小板数はLC群においても治療前後で有意な差は認めなかったが、血清AFPは治療終了時点で有意な低下を認めた。肝炎の鎮静化に伴う低下である可能性もあるが、治療終了12週後でも低下しているため、やはり肝組織における線維化の改善や発癌ポテンシャルの低下などを反映していると考えられ、発癌抑制も期待される。

E . 結論

OBV + PTV/r療法は高いウイルス学的奏功率を認め、また安全性に関しても十分に優れていた。

治療後に速やかな肝予備能の改善も認めており、HCV Genotype 1b症例に対するOBV + PTV/r療法は高い有用性と安全性を有していると言える。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

1) JDDW 2016

2) 第108回日本消化器病学会九州支部例会

G . 知的財産権の出願・登録状況
なし。