

# 当院における C 型慢性肝炎 (genotype 1b 型) に対する ダクラタスビル・アスナプレビルによるインターフェロンフリー治療

野々木理子 井上 広基 辻 真一郎 松本 友里 山本 英司  
桑山 泰治 三原 愛 三枝 明子 後藤田康夫 佐藤 幸一

徳島赤十字病院 消化器科

## 要 旨

ダクラタスビルとアスナプレビルの併用療法は、genotype 1b 型の C 型肝炎に対するインターフェロンを使用しない抗ウイルス療法である。当院で2014年10月から2015年11月までに68例の治療を開始した。男性29例、女性39例で年齢は32-87歳 (平均70.3歳)、インターフェロンを含む前治療ありの患者は20例で、うち無効が8例だった。慢性肝炎患者が55例、肝硬変患者は13例ですべて Child A だった。HCV 薬剤耐性遺伝子検査は L31はすべて野生型だが、Y93は混合型が1例に認められた。治療開始後速やかにウイルスは減少し、開始8週後には全症例でウイルスが陰性化していた。2015年11月現在治療を終了したのは51例で、完遂は46例である。治療中止理由は、副作用の肝障害が1例、本人の希望で3例、肝性脳症の合併が1例であるが、全体的には副作用は軽微で比較的高齢でも治療の忍容性は高かった。まだ治療終了後の観察期間が短いため効果判定は不十分であるが、治療終了後の再燃が3例にみられ、うち1例は Y93の変異を有する症例だった。SVR12は85.7% (21例中18例) である。

キーワード：C 型慢性肝炎，ダクラタスビル，アスナプレビル

## はじめに

我が国で C 型慢性肝炎患者は約150~200万人と推計されており、その70%が genotype 1b 型である。2014年7月に我が国初のインターフェロン (IFN) フリー治療であるダクラタスビル (Daclatasvir: DCV) ・アスナプレビル (Asunaprevir: ASV) 併用療法が保険適応となった。DCV は NS5A を選択的に阻害し、ASV は NS3/4A プロテアーゼに結合し、他の非構造蛋白を阻害することで、HCV の増殖を直接阻止する薬剤であり、IFN を使用することなく直接ウイルスを消失させる治療が可能になった。

DCV ・ASV 併用療法の治療効果は、治療終了後24週でのウイルスの陰性化 (SVR24) 率が86.6%と高値であった<sup>1)</sup>。性別、年齢、治療前の HCV-RNA 量、肝硬変や前治療の有無によらず効果は同等で、有効率に大きく影響するのは NS5A 領域の変異の有無である。

当初は IFN 治療無効もしくは不適応・不耐容症例のみが保険適応であったが、その後制限が撤廃され、これまで抗ウイルス療法が受けられなかった高齢者や

合併症を有する症例にも治療が可能となった<sup>2)</sup>。

今回我々が行っている C 型慢性肝炎に対する DCV ・ASV による IFN フリー治療について、有効性及び安全性を報告する。

## 対象と方法

2014年10月から2015年11月までに当院にて DCV ・ASV 併用療法を開始した genotype 1b 型慢性肝炎または Child 分類 A にあたる代償性肝硬変患者計68例について、その治療効果と安全性について検討した。

DCV と ASV には薬剤耐性遺伝子変異が知られており、投与対象と考えられた103例中希望のあった101例に対し、SRL 社にてダイレクトシーケンス法による NS5A 領域の L31, Y93の2か所の HCV 変異、およびサイク्रीय PCR 法による NS5A 領域の Y93H の HCV 変異をあらかじめ解析した。その結果、治療を希望した患者68例に対して、DCV 60mg を1日1回、ASV 100mg を1日2回、それぞれ24週投与を行った。肝機能は少なくとも2週間に1回ずつ測定し、12週間を経過後、患者からの希望があればかかりつけ医と当院

での病診連携にて経過観察を行った。副作用の肝障害をきたした場合は、適宜検査間隔を縮めて経過観察を行い、正常上限の10倍である T-Bil 11mg/dl, AST 350 U/L, ALT 400U/L を超えた場合は治療中止とした。

治療終了後も肝機能, HCV-RNA 量など、定期的に経過観察を行い、治療の効果と安全性について検討した。

## 結 果

治療を希望した103例のうち、101例が薬剤耐性遺伝子検査を施行した。表1の通り、L31とY93がどちらも野生型であったのは88例、L31のみ変異型が2例、Y93のみ変異型が10例、L31、Y93両方の変異型が2例であった。遺伝子変異のあった症例のほとんどは今回の治療は行わず次世代薬まで治療待機を選択したが、Y93変異を認めた1例のみが治療を希望した。その詳細を図1に示した。

最終的に68例が治療を開始した。背景をまとめたものが表2である。男性が29例、女性が39例、年齢は32-87歳で平均は70.3±9.9歳だった。IFN ベースの前治療歴がある症例は20例で、その内訳は無効が8例、再燃が7例、副作用による中止が5例で、前治療なしが

48例だった。慢性肝炎が55例、代償性肝硬変が13例ですべてがChild分類Aであった。肝細胞癌の既往がある症例が5例あったが、すべて治療終了後6ヶ月以上再燃せず経過していた。治療前HCV-RNA量は平均5.93±0.70LogIU/ml (4.0-7.3)であった。

DCV 60mg/day と ASV 200mg/day の投与を開始し、45例が24週投与を終了、5例が治療を途中で中止し、残りの症例は現在も治療継続中である。中止理由は後述する。

副作用はIFNに比べて明らかに軽微であった。発熱が2例にみられたが、NSAID内服など対症療法のみで自然に消失した。頭痛、感冒様症状、倦怠感が見られた症例もあるが、いずれも軽微であった。

肝障害は22例に認められた。治療開始後のALTの推移を図2に示した。治療期間中にAST・ALTが正常上限の3倍以上に上昇した症例は8例、そのうちの4例は5倍以上に上昇した。肝障害が出現した症例に対してウルソ600~900mg/dayの追加投与を行うと、ほとんどの症例で肝障害は軽減し治療継続が可能で

表1 薬剤耐性遺伝子変異検査結果

		Y93	
		変異あり	変異なし
L31	変異あり	2例	2例
	変異なし	10例	87例

表2 DCV・ASV治療患者背景のまとめ

性別	男性 29例, 女性 39例
年齢	平均 70.6±9.9歳 (32-87歳)
前治療歴	あり 20例 (無効8例, 再燃7例, 中止5例) なし 48例
肝の状態	慢性肝炎 55例, 肝硬変 (Child A) 13例
肝細胞癌の既往	あり 5例, なし 63例
HCV-RNA量	平均 5.93±0.70LogIU/ml (4.0-7.3)
薬剤耐性遺伝子変異	L31変異 0例, Y93変異 1例, どちらもなし 68例

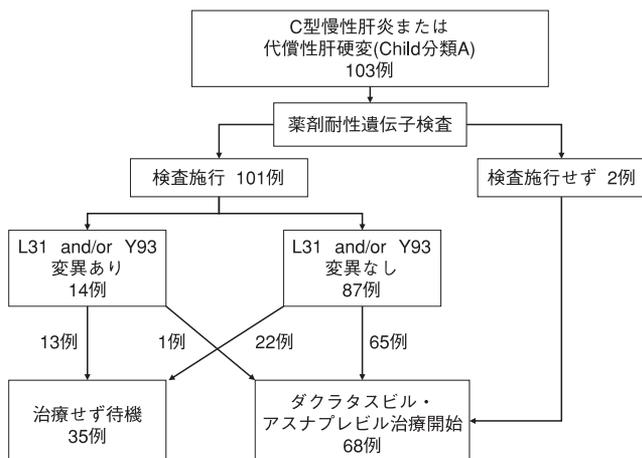


図1 薬剤耐性遺伝子検査結果と治療選択

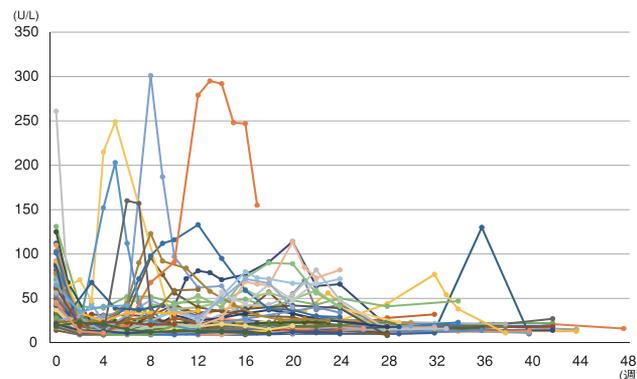


図2 治療開始後の症例別ALTの推移

あった。肝障害の出現時期は一定の傾向がみられず、治療終了4週後に上昇した症例も2例あった。

重篤な肝障害をきたした1例はPT 50%, T-bil 15.2 mg/dl, AST 478U/L, ALT 266U/Lと肝予備能の低下を伴う肝障害であり、治療3週目で投与を中止した。肝障害は主にASVの肝細胞内での血中濃度上昇が原因とされているが、本症例ではDCV, ASV両薬剤に対するリンパ球幼弱化試験が陽性であり、薬剤アレルギーの機序も関連していると考えられた。中止後は正常の肝機能に回復している。

また中止基準には至らない肝障害を合併した3例が本人の希望で治療を中止し、1例は肝性脳症を合併したため中止した(表3)。

1例はAST・ALT上昇のため、治療17週目でASV 100mg/dayの半量に減量したところ、AST・ALTは300程度から150程度に低下し、現在も治療継続中である。

HCV-RNA量は開始2週で平均 $0.82 \pm 0.62 \text{LogIU/ml}$ に低下、4週では平均 $0.17 \pm 0.44 \text{LogIU/ml}$ となり、8週で全例が陰性化した。全症例のHCV-RNA量の推移を図3に示す。現在SVR24に到達したのが6例、SVR12が12例である。治療を中止した5例は全例でウ

イルスは陰性化し、2例がSVR24、3例がSVR12に到達した。治験時と同様に、当院でも肝障害の出た症例の治療効果が高いという結果になった。治療中にウイルスが陽性化した症例や、無効の症例はなかったが、治療終了後3例が再燃した(表4)。2例は終了後4週目、1例は8週目でHCV-RNA量が再び陽性化し、正常化していたALTも上昇した。うち1例はY93変異を有する症例だったが、2例の原因ははっきりしていない。3例とも投与開始2週後からALTが正常化し、再燃を認めるまで一度もAST, ALTは上昇しなかった。

表4 治療終了後に再燃した3症例のまとめ

	年齢	性別	HCV-RNA量	L31・Y93変異	慢性肝炎or肝硬変	前治療歴	合併症	再燃週数
1	66	男性	6.6	なし	慢性肝炎	IFN後再燃(2回)	糖尿病	4
2	73	男性	6.6	なし	慢性肝炎	なし	なし	8
3	78	女性	6.4	Y93変異あり	慢性肝炎	なし	肝細胞癌治療後	4

表3 治療中止した症例のまとめ

	年齢	性別	治療中止週数	中止理由	転帰
1	70	女性	17	肝性脳症	SVR24
2	76	男性	15	肝障害(ALT301)のため本人希望	SVR24
3	80	女性	4	肝障害(ALT249)のため本人希望	SVR12
4	75	女性	3	肝障害(T-Bil15, ALT203)	SVR12
5	81	女性	7	肝障害(ALT160)のため本人希望	SVR12

## 考 察

長年IFNベースの治療を行ってきたが、治療適応となる症例は年々減ってきているのが現状であった。PEG-IFN・リバビリンの2剤併用療法からテラプレビル/シメプレビル/バニプレビルとPEG-IFN・リバビリンの3剤併用療法が主流となり、治療効果はさらに改善したが、患者の高齢化によりIFN不適格・不耐容の症例が増えてきたため、治療不可能な症例が残ってしまっていた。

今回 genotype 1b型に対するDCV・ASV併用療法が可能となり、これまでIFNを使用できなかった患者に対する治療が可能となったことで、治療対象が広がってきている。特に高齢者に適応が広がり、当院でも治療開始年齢はこれまでのIFNベース治療が60.1歳に比較し、DCV・ASV療法では70.3歳と10歳高齢となったが、副作用による治療中断は少なく、安全に治療を終了できている。まだ治療が終了していない症例もあるため評価は時期尚早ではあるが、治験時とほぼ同等の効果が得られていると考えられた。

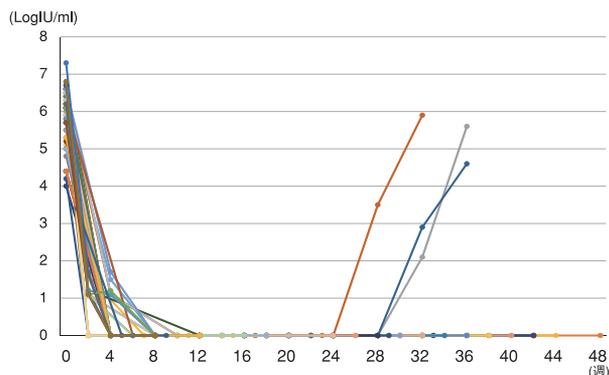


図3 治療開始後のHCV-RNA量の推移

直接的抗ウイルス薬 (DAAs) の開発はめざましく、2015年11月時点で、既に DCV・ASV に続くソホスブビル (SOF)・レジパスビル (LDV) 併用療法<sup>3)</sup>とオムニタスビル (OMV)・パリタプレビル (PTV)・リトナビル (rt) 併用療法<sup>4)</sup>も保険適応となった。現在の C 型慢性肝炎治療ガイドライン<sup>5)</sup>は ver4.1となり、genotype 1b 型の治療は、SOF・LDV 療法と OMV・PTV・rt 療法が第一選択とされたが、実際には合併症の有無や薬剤耐性遺伝子変異の有無、肝機能などを総合的に検討して薬剤の選択が必要となっている。現在の問題は DCV・ASV 治療で効果がなかった症例に対する治療法が現段階ではないことだが、新たな DAAs が次々と開発されておりいずれ有効な治療が確立される事が予測される。現時点でもかなりの症例で抗ウイルス療法が実施できるようになってきており、genotype 1 型、2 型によらず、C 型肝炎が全例治癒する日は近いと思われる。

ただしウイルスが消失してもそれまでに肝臓が受けたダメージは残るため、発癌のリスクは完全には消えない。肝癌のチェックは一生続ける必要があることを患者に啓蒙し、肝細胞癌の早期発見・治療が重要である。

## 文 献

1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatas-

vir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014 ; 59 : 2083-91

2) Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y, et al: All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. *Hepatology* 2014 ; 60 : 1135A

3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 645-53

4) Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, et al: Randomized trial of interferon-and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2015 ; 61 : 1523-32

5) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会: C 型肝炎治療ガイドライン(第4.1版). [internet]. [http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV\\_GL\\_ver4%201\\_Dec01.pdf](http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver4%201_Dec01.pdf) [accessed 2015-12-5]

---

## Interferon-Free Therapy for Chronic Hepatitis C (Genotype 1b) with Daclatasvir and Asunaprevir at Our Hospital

Michiko NONOGLI, Hiroki INOUE, Shinichiro TSUJI, Yuri MATSUMOTO, Eiji YAMAMOTO,  
Yasuharu KUWAYAMA, Ai MIHARA, Akiko SAIGUSA, Yasuo GOTODA, Koichi SATO

Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

### [Abstract]

The daclatasvir + asunaprevir combination is an antiviral therapy without interferon for genotype 1b hepatitis C. At our hospital, 68 patients began to receive this therapy between October 2014 and November 2015. There were 29 men and 39 women, 32–87 (mean : 70.3) years of age, including 20 patients who had previously received interferon treatment (8 non-responders to interferon). The disease was chronic hepatitis in 55 cases and liver cirrhosis in 13, with all cases rated as Child A. In the HCV drug resistance gene tests, L31 was wildtype in all cases, but Y93 was mixed type in 1 case. The virus level decreased soon after the start of treatment, and all cases were rated as virus negative at 8 weeks after starting treatment. As of November 2015, treatment had ended in 51 cases (treatment schedule completed in 46 cases). Reasons for discontinuation of treatment were hepatopathy (adverse reaction, 1 case), patient refusal to continue (3 cases), and the complication of hepatic encephalopathy (1 case). On the whole, adverse reactions were minimal, and the therapy was well tolerated even by relatively elderly patients. The post-treatment follow-up period was too short to allow sufficient evaluation of efficacy, but relapse of the disease after the end of treatment was seen in 3 cases (including a case with the Y93 mutation). SVR12 was 85.7% (18/21 cases).

Key words : chronic hepatitis C, daclatasvir, asunaprevir

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21 : 7 –11, 2016

---