

## 論文の内容の要旨

氏名：山 名 陽一郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for Real-World HCV Infected Patients in the Northern Part of Tokyo, Japan

(C型慢性肝疾患患者に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法の実臨床成績)

### 【背景・目的】

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌(HCC)や悪性リンパ腫の原因となることが知られている。抗ウイルス療法により HCV の持続陰性化 (Sustained virologic response [SVR]) が得られるとこれら病態への進展・発症が防止可能である。本邦を含む治験によると、C型慢性肝疾患患者に対する HCV 非構造タンパク質 NS3/4A 阻害剤グレカプレビル/HCV NS5A 阻害剤ピブレンタスビル併用療法は、8-12 週間と短い治療期間で、比較的少ない有害事象で、100%に近い高い SVR 率が示されている。しかし、実臨床における実態は不明である。本研究では、日本大学医学部附属板橋病院消化器・肝臓内科における C型慢性肝疾患患者に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法の治療効果および有害事象を含む実臨床成績を明らかにすることを目的とした。

### 【対象・方法】

2017年11月1日から2019年8月31日まで日本大学医学部附属板橋病院消化器・肝臓内科にてグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法を開始した106名のC型慢性肝疾患患者(C型慢性肝炎またはC型代償性肝硬変患者)を対象とした後向き研究である。

インターフェロンフリー経口内服グレカプレビル(300 mg/日)/ピブレンタスビル(120 mg/日)併用療法は8週間または12週間施行した。DAA既治療無効HCV GT1b患者に関しては、治療前のHCV NS5A P32欠損を調べ治療対象から除外した。治療効果は治療終了後12週目におけるHCV RNA持続陰性化(SVR at week 12 [SVR12])にて判定した。有害事象に関しても可能な限り、詳細に診療録を調査、検討した。

統計解析はStudent's *t*-test または chi-square test で行い、 $p < 0.05$  で有意差有と判定した。本研究は日本大学医学部板橋病院臨床研究倫理審査委員会(プロトコル番号 RK-181009-04 および RK-180911-12)の承認を得た。

### 【結果】

- 1) グレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法を施行し、SVR12 が判定可能であった合計 102 名の患者を解析対象として、治療の有効性を検討した。SVR12 判定困難例 4 名は除いた。
- 2) 本治療による SVR 率は 101/102 (99%) と高率であった。
- 3) 肝硬変のない 1 名が、グレカプレビル/ピブレンタスビル 8 週間併用療法後に再燃し、約 2 年後に HCC の肝切除術を受けた。
- 4) DAA 治療歴のある HCV 遺伝子型 1b 患者で NS5A 領域 P32 欠損変異を除外した後、グレカプレビル/ピブレンタスビル 12 週間併用療法を行ったところ、DAA 既治療例の SVR 率は 9/9 (100%) であった。
- 5) 透析施行中患者での SVR 率は 6/6 (100%) と非常に高率であった。4/6 (66.7%) で有害事象として皮膚掻痒感が見られた。
- 6) 有害事象のために治療を中止したのは 3 名のみであったが、この 3 名は全員とも最終的に SVR12 を達成した。

### 【結論】

C型慢性肝疾患患者に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法の実臨床成績を検討したところ SVR12 率は 99% と非常に高いものであった。透析例や HCV NS5A P32 欠損例を除外後の DAA 治療歴のある患者での SVR12 率は 100% であった。本研究結果は Phase 3 臨床試験の結果同様にグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法の非常に高い有効性を支持した。しかし、脳出血、黄疸など重篤な有害事象や透析例における強い皮膚掻痒感出現等の有害事象もみられるため、慎重な投与、経過観察が必要であることが再認識された。