

<症例報告>

C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法による
横紋筋融解症の 1 例

平石 哲也¹⁾ 奥瀬 千晃^{1)*} 石井 俊哉¹⁾ 辻 顕介¹⁾ 近江 亮介¹⁾
佐藤 望¹⁾ 末谷 敬吾¹⁾ 中津 智子¹⁾ 石郷岡晋也¹⁾ 池田 裕喜²⁾
渡邊 綱正²⁾ 松永光太郎²⁾ 松本 伸行²⁾ 高橋 秀明³⁾ 四柳 宏⁴⁾
伊東 文生²⁾ 鈴木 通博¹⁾

要旨：症例は 64 歳の女性。C 型慢性肝炎に対して 2015 年 2 月 13 日よりダクラタスビル・アスナプレビル併用療法を開始した。3 月 1 日（治療開始後 17 日目）から発熱を認め、翌日には軽度の LDH 上昇を呈していたが、慎重な観察のもと治療は継続された。しかしながら、3 月 5 日（治療開始後 21 日目）に手足の脱力を訴え、血液検査において横紋筋融解症が疑われ精査加療目的にて入院となった。入院後、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法は速やかに中止され、横紋筋融解症に対する輸液による保存的治療が開始された。以後、血液検査所見および自覚症状は経時的に改善し退院となった。また、ダクラタスビル・アスナプレビル両剤中止にもかかわらず HCV RNA は治療終了後 24 週間の持続陰性を呈し、最終的には Sustained Virological Response (SVR) 24 に至った。

索引用語： C 型慢性肝炎 直接作用型抗ウイルス薬
ダクラタスビル・アスナプレビル 横紋筋融解症
Sustained Virological Response (SVR) 24

はじめに

2014 年 9 月より代償性肝硬変を含む C 型慢性肝疾患に対し、標準治療として従来用いられてきたインターフェロン製剤を必要としない、直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAAs) の経口投与による抗ウイルス療法であるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が導入され、その高い著効率と低い副作用発現頻度から幅広い対象症例や病態においても導入が可能となり、C 型慢性肝疾患の治療を飛躍的に進歩させた¹⁾²⁾。一方で、臨床現場での実用化後は第 3 相臨床試験では経験されなかった副作用が報告され^{3)~6)}、慎重

な経過観察の必要性が周知されている。今回我々は C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビル投与開始後 21 日目に横紋筋融解症を発症し、治療中止を余儀なくされるも保存的治療で回復し、最終的に Sustained Virological Response (SVR) 24 に至った興味ある 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：64 歳、女性。

主訴：発熱、手足の脱力。

既往症：1980 年に詳細は不明だが血液製剤の投与歴あり、輸血後肝炎発症。

他、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、過敏性胃腸症、本態性低血圧症、統合失調症、気管支喘息。

家族歴：なし

内服薬：当院よりオメプラゾール、補中益気湯、ミドドリン塩酸塩（以上 2007 年 10 月以降変更なし）、ボリカルボフィルカルシウム、スピノロラクトン（以上

- 1) 川崎市立多摩病院消化器・肝臓内科
- 2) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科
- 3) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科
- 4) 東京大学医学研究所先端医療研究センター感染症分野

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp
<受付日2016年6月28日><採択日2016年9月20日>

2012年7月以降変更なし), アロプリノール(2012年10月以降変更なし), シタグリブチン(2012年12月以降変更なし), ピオグリタゾン(2013年6月以降変更なし), トコフェロールニコチン酸(ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法開始23日前の2015年1月22日にロスバスタチンから変更)を処方。他院神経精神科よりリスペリドン, ゴピクロン, ニトラゼパム, d-クロルフェニラミンを処方(以上2008年2月以降変更なし)。

サプリメント: なし

アレルギー: ウルソデオキシコール酸にて口唇に浮腫および水泡形成あり。

現病歴: 2006年7月に近医よりC型慢性肝炎の治療目的にて当院紹介。統合失調症を有することからインターフェロン療法は導入されず, グリチルリチン製剤の経静脈的投与による肝庇護療法にて加療を継続されていた。2014年9月からのダクラタスビル(ダクルインザ®; プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 東京)・アスナプレビル(スンベプラ®; プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 東京)の保険承認に伴い, $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後で推移する血小板値からは進展した肝病態が推測されるも代償期であることからダクラタスビル・アスナプレビル併用療法導入の方針となった。2015年1月22日に薬剤師による常用薬における併用禁忌薬ならびに併用注意薬に関する精査にて併用注意薬であるロスバスタチンをトコフェロールニコチン酸へ変更し, 同年2月13日よりダクラタスビル60mg・アスナプレビル200mgの併用療法を開始した。2月26日(治療開始後14日目)の血液検査の結果では軽度のクレアチニン増加が認められたが, 自覚症状に変化なく治療は継続となった。3月1日(治療開始後17日目)から 39°C の発熱を認め, 翌日(治療開始後18日目)に再診されたが血液検査ではLDHが234IU/Lと軽度上昇を呈するも他に著変を認めず, 発熱の原因はダクラタスビル・アスナプレビルの副作用の可能性も考慮したが, 全身状態は比較的良好であったことから, 軽度腎障害を有するためアセトアミノフェン200mgを1回2錠の頓服処方にて帰宅となった。3月5日(治療開始後21日目)の再診時に手足の脱力を訴え, 血液検査において横紋筋融解症が疑われ精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長163.0cm, 体重68.0kg, 体温 37.8°C , 血圧116/70mmHg, 脈拍100回/分(整)。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし。手掌紅斑なし, くも状血管腫なし。

胸部: 聴診にて心音ならびに呼吸音に異常なし。

腹部: 肥満にてやや膨隆, 軟, 自発痛ならびに圧痛なく, 肝脾は触知せず。

神経学的所見: 両上下肢近位および遠位筋筋力は徒手筋力テストで4/5に低下。腱反射に異常なし。病的反射なし。羽ばたき振戦なし。

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法導入開始時ならびに横紋筋融解症発症時の血液生化学的所見: ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法開始時の尿所見では特記すべき異常は認めなかった。血液生化学検査所見では, 血小板値 $12.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度低下ならびにシスタチンC 0.92mg/L, クレアチニン(Cr) 0.95mg/dl, 尿素窒素(BUN) 13.9mg/dl, eGFR 46.0ml/minと軽度腎障害を呈していた。また, クレアチニンキナーゼ(CK)は435U/Lと増加していた。一方, 総ビリルビン0.7mg/dl, プロトロンビン活性105.0%, アルブミン4.3g/dlと肝予備能は保たれていた。HCVはgenotype 1B, HCV RNA量は6.6LogIU/mlであった。インベダー法を用いたNS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異は, 定性にてD168Eは陽性であったが, L31F・M・V, Y93Hのいずれも陰性であった。Y93Hの相対定量は1%未満であった(Table 1)。横紋筋融解症発症時の尿所見では潜血ならびに蛋白が(3+)と陽性となっており, 沈渣所見も異常を呈していた。血液生化学的検査所見では, AST 1067U/L, ALT 236U/L, LDH 3256U/L, CK 87000U/L, 血中ミオグロビン52200ng/mlと著明な筋逸脱酵素の増加を認めた。加えて, Cr 2.94mg/dl, BUN 39.7mg/dl, eGFR 13.5ml/minと腎障害の悪化を呈していた。一方, CK-MBは340U/Lと軽度異常に留まり, 心電図においても虚血性心疾患の所見は認めなかった。同日のHCV RNA量は1.2未満ケンシユツ(シグナル陽性)であった(Table 2)。

横紋筋融解症発症時の腹部超音波所見: 肝臓は辺縁の鈍化, 粗造な実質ならびに凹凸不整の肝表を呈するが, 肝萎縮や腹水は認めなかった(Fig. 1)。

入院後経過: 向精神薬を服用中ではあるが, 薬剤ならびに用量変更はなく悪性症候群の可能性は低いものと判断し, 横紋筋融解症および慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の急性増悪と診断した。入院同日からダクラタスビル・アスナプレビル両剤の投与中止ならびに24時間あたり4000mlの生理的食塩水の投与による輸液治療を開始した。なお, 他の併用薬剤に関しては投与を継続した。輸液開始以後はCKおよびCrの経時的低下を認め, 尿量は3ml/kg/時間を維持し,

Table 1 Laboratory data before the combination therapy

Urinarysis		Hematology		Blood Biochemistry				Tumor Markers		
Specific gravity pH Blood Protein Glucose Ketone body Sediment RBC WBC epithelial cells	1.010	WBC	5400 / μ l	TP	7.7 g/dl	T.Chol	193 mg/dl	AFP	10.1 ng/ml	
	5.5	Seg	49.1 %	Alb	4.3 g/dl	T.G	287 mg/dl	Hepatitis viral markers		
	(-)	Lym	39.4 %	TTT	13.9 Unit	FPG	121 mg/dl			
	(-)	Mono	8.7 %	ZTT	15.7 Unit	HbA1c	6.2 %			
	(-)	Eosi	1.9 %	T.Bil	0.7 mg/dl	Serology and Others				
	(-)	Baso	0.9 %	D.Bil	0.1 mg/dl					
	RBC	426×10^4 / μ l	AST	36 IU/L	CRP					<0.03 mg/dl
	Hb	13.4 g/dl	ALT	34 IU/L	LDH	212 IU/L	Cystatin C	0.92 mg/l	anti-HCV	(+)
	Hct	40.2 %	ALP	187 IU/L	γ -GTP	27 IU/L	Hyaluronic acid	46.0 ml/min	HCV genotype	1b
	Plt	12.5×10^4 / μ l	Coagulation	ChE	317 IU/L	BTR	4.58	Drug resistance mutation (PCR-invader assay)	HCV RNA	6.6 LogIU/ml
		PT	105 %	Cr	0.95 mg/dl	IgG	1962 mg/dl	L31	negative	
		PT-INR	0.96	BUN	13.9 mg/dl	IgA	355 mg/dl	Y93	negative	
		APTT	27.1 sec	CK	435 IU/L	IgM	166 mg/dl	D168E	positive	
		Fbg	271 mg/dl	Na	137 mEq/l	D168T/D168V weakly positive				
				K	4.1 mEq/l	Y93 Quantitation				
				Cl	103 mEq/l	H<1%				

尿 pH は 7.0 前後で推移したため、3 月 8 日（治療開始後 24 日目）以降は輸液量を 24 時間あたり 1500 ml~2000 ml として 3 月 15 日（治療開始後 31 日目）まで施行した。次第に四肢の脱力も軽快し、3 月 21 日（治療開始後 37 日目）に退院となった。また、HCV RNA はダク

ラタスビル・アスナプレビル両剤中止にもかかわらず中止後 7 日目の 3 月 12 日（治療開始後 28 日目）には陰性となっており、退院後も両剤中止のまま経過観察としたが再燃なく経過し、最終的には SVR24 に至った (Fig. 2)。

Table 2 Laboratory data on admission

Hematology		Blood Biochemistry		Serology and Others	
WBC	5500 / μ l	TP	7.7 g/dl	CRP	3.05 mg/dl
Seg	91.5 %	Alb	4.2 g/dl	eGFR	13.5 ml/min
Lym	5.0 %	T.Bil	0.9 mg/dl	HCV RNA	<1.2 LogIU/ml
Mono	2.5 %	D.Bil	0.3 mg/dl	Signal	(+)
Eosi	0.5 %	AST	1067 IU/L	Urinarlsis	
Baso	0.5 %	ALT	236 IU/L		
RBC	419×10^4 / μ l	LDH	3265 IU/L	Specific gravity	1.018
Hb	12.9 g/dl	ALP	115 IU/L	pH	5.5
Hct	38.6 %	γ -GTP	28 IU/L	Blood	(3+)
Plt	7.1×10^4 / μ l	ChE	243 IU/L	Protein	(3+)
Coagulation		Cr	2.94 mg/dl	Glucose	(-)
		BUN	39.7 mg/dl	Ketone body	(1+)
		CK	87000 IU/L	Sediment	
PT	123 %	Na	132 mEq/l		
PT-INR	0.89	K	4.3 mEq/l		
Fbg	495 mg/dl	Cl	101 mEq/l		
		UA	8.1 mg/dl		
		Mgb	52200 ng/ml		
				RBC	10-19/HPF
				WBC	>100/HPF
				epithelial cells	1-4/HPF
				Granular casts	(2+)
				NAG	88.9 U/L
				β 2MG	20496 μ g/l

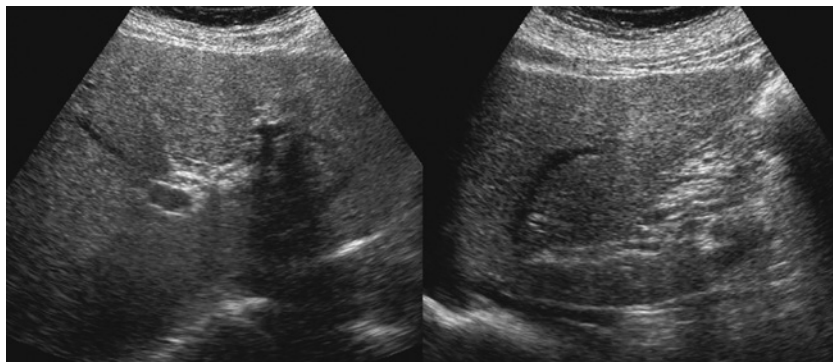


Fig. 1

考 案

NA3/4A プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルおよびNS5A 阻害薬であるダクラタスビルの併用療法は、本邦初のインターフェロン製剤を必要としないC型慢性肝炎治療薬であり、その高い奏効率と軽微な副作用による高い忍容性から幅広い対象に抗ウイルス療法の導入が可能となった¹⁾²⁾。ダクラタスビル・アスナ

プレビル併用療法国内第3相試験 (AI 447026 試験) における副作用の出現頻度は全体で 57.7% であり、主たる副作用としては鼻咽頭炎、血清 AST または ALT 増加や発熱などであった¹⁾。これら副作用の多くは対症療法や経過観察で対応可能とされているが、一方で重篤な副作用は 5.9% と報告され、副作用による中止を 11 例に認めていた¹⁾。また、市販後調査においても重篤な

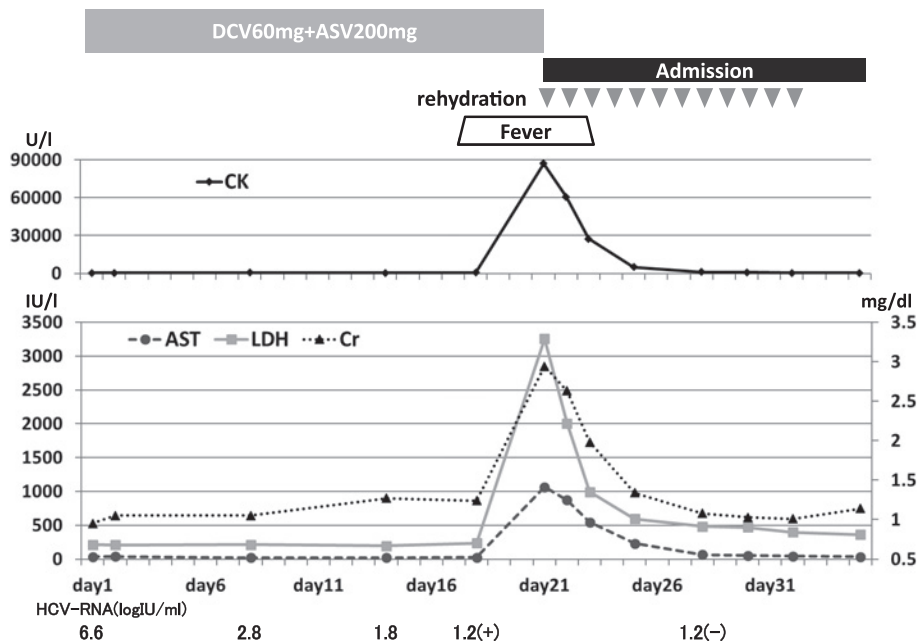


Fig. 2 Clinical course

肝機能障害が報告され⁷⁾,他にも国内第3相試験では経験されなかった副作用が報告された^{3)~6)}.ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法は,高い忍容性を有するものの,一部では重篤な副作用が出現することから慎重な観察ならびに副作用に対する適切な対応を行う必要があることが周知されている⁷⁾.今回自験例が発症した横紋筋融解症は国内臨床試験ならびに市販後調査において報告のない副作用であり,自験例が第1例目である^{7,8)}.しかしながら,血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)増加または筋痙縮や筋肉痛等の筋骨格系および結合組織障害は,国内第2相および第3相試験における対象255例において,それぞれ1例(0.4%)および15例(5.9%)に認められている⁷⁾.加えて,推定患者数約20000例を対象にした2014年9月3日から2015年3月2日までの市販直後調査報告では,血中CPK増加または筋骨格系および結合組織障害は,それぞれ5例(0.03%)および19例(0.1%)報告されている⁸⁾.従って,これらのなかには横紋筋融解症を念頭に置き,慎重な観察と適正な病態評価を行っていた場合では横紋筋融解症と診断されていた症例が存在していた可能性が考えられる.横紋筋融解症の要因は,事故や負傷などの外傷的要因または重度の熱中症,脱水および薬剤投与などの非外傷的要因と多岐に渡る⁹⁾.自験例の横

紋筋融解症は外傷歴や脱水および熱中症等の合併もないことから,薬剤が発症の原因であることが推測された.ダクラタスビルはCytochrome P-450 (CYP) 3A4およびP糖蛋白(P-glycoprotein: P-gp)の基質であり, P-gp, 有機アニオントランスポーター(Organic Anion Transporting Polypeptide: OATP) 1B1および1B3の阻害作用を有する.またアスナプレビルは, CYP3A4, P-gp, OATP1B1および2B1の基質であり, CYP2D6, OATP1B1, 1B3, 2B1およびP-gpに対する阻害作用ならびにCYP3A4の誘導作用を有する⁷⁾.従って,これらの酵素で代謝される基質または薬剤の一部では,相互作用による血中濃度の上昇などを呈することがあり,併用禁忌や併用注意となっている⁷⁾.自験例では,ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法導入前および導入後に薬剤師の介入による服薬指導を複数回施行しており,横紋筋融解症発症時は併用禁忌薬や注意薬の使用は回避されていた.自験例で治療開始前から投与されてきた薬剤のうち,ダクラタスビル・アスナプレビル療法において併用注意薬であり,また横紋筋融解症の原因薬剤として知られるロスバスタチンは¹⁰⁾,消失半減期($t_{1/2}$)が 20.2 ± 7.8 時間であり,投与後10日(240時間)までに糞中に90.2%,尿中に10.4%の割合で排泄が完了する^{11,12)}.ロスバスタチンの血中濃度および副作

用頻度は腎障害または肝障害を有する場合に上昇することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。自験例では肝障害に加え、併存疾患の糖尿病ならびに脂質異常症に起因すると推測される重症度分類 G3a 程度の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) を有しており¹³⁾、その関連性は否定できないものの、横紋筋融解症発症時はロスバスタチンからトコフェロールニコチン酸へ変更後、既に 23 日が経過していた。一方、自験例ではダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の併用禁忌薬や注意薬ではないものの、その副作用に横紋筋融解症や CPK 上昇が認められる薬剤であるピオグリタゾン、アロプリノール、オメプラゾールおよびリスベリドンの使用が継続されていた^{14)~17)}。これらの薬剤は代謝に CYP2D6 や CYP3A4 が関与することからダクラタスビル・アスナプレビルとの併用により横紋筋融解症を発症する危険性を有することが否定できない。ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法においては、併用禁忌薬や注意薬の徹底した使用回避も然ることながら、併用禁忌薬や注意薬に記載のない薬剤であっても使用時には副作用の出現を念頭に置いて細心の注意を払い観察する必要があると考えられた。

現在、本邦ではダクラタスビル・アスナプレビル以外の DAAs が使用可能な状況となっており、高い奏効率や治療期間の短縮から臨床現場で頻用されている。各薬剤の市販後調査によると、レジパスビル/ソホスビル配合錠では約 32700 人の調査対象のうち 2 例に、ソホスビル製剤では約 17800 人の調査対象のうち 1 例に横紋筋融解症を認めたと報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤では横紋筋融解症の記載はないものの、血中 CPK 増加または筋力低下ならびに筋肉痛などの筋骨格系および結合組織障害が認められており²⁰⁾、これらの DAAs においても慎重な対応が必要であると考えられる。

横紋筋融解症は腎障害を合併することが知られている²¹⁾。自験例においても横紋筋融解症と併存して CKD の急性増悪と考えられる Cr 上昇を認めていた。自験例における腎障害と横紋筋融解症の関連性については、横紋筋融解症発症が誘因となった腎障害悪化、または腎障害悪化が誘因となった横紋筋融解症発症が挙げられる。自験例で使用したダクラタスビルおよびアスナプレビルは、腎障害を有する C 型慢性肝炎症例への使用において、腎機能に影響を認めず安全に治療を遂行することが可能であったことが報告されている²²⁾。また、

自験例では多種の薬剤を併用しており薬剤性腎障害が先行した可能性も考慮すべきだが、これら薬剤は長期に渡り使用されており、加えて横紋筋融解症ならびに腎障害悪化後も投与が継続されつつも横紋筋融解症の改善とともに腎障害は再燃することなく軽快した。従って、自験例における腎障害の悪化は横紋筋融解症発症が誘因となった腎障害の悪化と考えられた。

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法では、副作用の多くは対症療法や経過観察で対応可能とされているが、一部症例で重篤な副作用が報告されている^{1)3)~6)7)}。発熱は、国内第 2 相および第 3 相試験では 17.3% (30/255)⁷⁾、市販直後調査報告では約 0.5% (104/約 20000)⁸⁾ の発現頻度であったと報告されている。渡辺らはダクラタスビル・アスナプレビル併用療法での発熱を初発症状とした肝予備能低下による治療中止例を報告しており、同症例も自験例同様に発熱が副作用の初発症状であった³⁾。今回、自験例は発熱翌日に受診されていたが、その時点では一旦帰宅となり、3 日後の再診時は横紋筋融解症の診断に至り緊急入院となっている。幸いその後の治療中止や rehydration による迅速な対応が功を奏したが、場合によっては再診までの 3 日のうちにより重篤な状況に陥っていた可能性がある。自験例または報告例を踏まえると、発熱が重篤な副作用の初発症状の一つであることが示唆される。従って、経過中に発熱が認められた場合は可能な限り入院管理を行う、または入院管理が困難な状況では連日の外来管理を行うなど、極めて慎重かつ綿密な対策を講じる必要がある。

自験例では横紋筋融解症の発症により、治療開始後 21 日目において HCV RNA のシグナル陽性時点で薬剤投与の中止を余儀なくされたが、幸いにも SVR に至った。竝川らは血小板減少症の出現により 22 日間の治療にて中止にもかかわらず SVR24 に至った症例を報告した⁵⁾。我々も発熱により 17 日間の治療にて HCV RNA のシグナル陽性時点での中止にもかかわらず SVR24 に至った症例を既に経験している²³⁾。この様に、DAAs を用いた治療では、開始後早期での治療中止にもかかわらず SVR に至る症例が認められる。DAAs による治療は優れた忍容性から幅広い症例に導入されているが、重篤な副作用出現時には治療中止後にも SVR24 に至る症例も経験されることから、治療中止を含めた迅速かつ適切な対応を行う必要がある。

結 語

今回我々は、C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法による横紋筋融解症の 1 例を経験した。

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法をはじめとした DAAs を導入する場合、副作用の一つとして横紋筋融解症を念頭に置いた細心の注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083—2091
- 2) Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384: 1597—1605
- 3) 渡辺崇夫, 徳本良雄, 小泉洋平, 他. ダクラタスビル・アスナプレビル治療中に ALT の上昇無く急激な肝予備能低下により治療を中止した 1 例. *肝臓* 2015; 56: 109—112
- 4) 山崎勇一, 佐藤 賢, 柿崎 暁, 他. C 型肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法中の血清カリウム値の検討—レニン・アンジオテンシン系阻害薬併用の影響. *肝臓* 2015; 56: 324—331
- 5) 竝川昌司, 柿崎 暁, 斎藤直人, 他. Daclatasvir・Asunaprevir 併用療法中に著明な血小板減少を来した C 型慢性肝炎の一例. *肝臓* 2015; 56: 603—609
- 6) 多羅尾和郎, 小松弘一. Asunaprevir/Daclatasvir 療法により難治性の帯状疱疹が出現した超高齢 C 型肝炎硬変症例. *肝臓* 2016; 57: 295—298
- 7) ブリストル・マイヤーズ株式会社: ダクルインザ・スンベブラ併用療法適正使用ハンドブック 2015
- 8) ブリストル・マイヤーズ株式会社: ダクルインザ錠® 60 mg, スンベブラカプセル® 100 mg 市販直後調査報告 収集期間: 2014 年 9 月 3 日～2015 年 3 月 2 日
- 9) 板谷一宏, 市川博雄. 横紋筋融解症. *昭和医学会雑誌* 2015; 75: 394—398
- 10) 伊藤善規, 大石了三. 脂質低下剤による肝障害および筋障害について. *TDM 研究* 2006; 23: 32—39
- 11) 医薬品インタビューフォーム HMG-CoA 還元酵素阻害剤 処方箋医薬品 ロスバスタチンカルシウム錠 クレストール®錠 2.5 mg クレストール®錠 5 mg ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠 クレストール®錠 OD 2.5 mg クレストール®錠 OD 5 mg 2016 年 2 月 (改訂第 15 版)

- 12) Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25: 2822—2835
- 13) 社団法人日本腎臓学会編, 「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」東京医学社, 東京, 2013
- 14) 医薬品インタビューフォーム インスリン抵抗性改善剤 —2 型糖尿病治療剤— 日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩錠 アクトス®錠 15・30 アクトス®OD 錠 15・30 2015 年 11 月改訂 (第 14 版)
- 15) 医薬品インタビューフォーム 高尿酸血症治療剤 処方箋医薬品 ザイロリック®錠 50 処方箋医薬品 ザイロリック®錠 100 2010 年 3 月 (新様式第 5 版)
- 16) 医薬品インタビューフォーム 処方箋医薬品プロトンポンプ・インヒビター オメプラール®錠 10 オメプラール®錠 20 2015 年 1 月改訂 (第 24 版)
- 17) 医薬品インタビューフォーム 抗精神病剤 劇薬 処方箋医薬品日本薬局方 リスベリドン錠 リスパダール®錠 1 mg リスパダール®錠 2 mg リスパダール®錠 3 mg リスベリドン口腔内崩壊錠 リスパダール®OD 錠 0.5 mg リスパダール®OD 錠 1 mg リスパダール®OD 錠 2 mg 日本薬局方 リスベリドン細粒 リスパダール®細粒 1% 日本薬局方 リスベリドン内服液 リスパダール®内用液 1 mg/mL 2016 年 2 月 (第 14 版)
- 18) ギリアド・サイエンシズ株式会社: ハーボニー®配合錠 (レジバスビル/ソホスブビル配合錠)「市販直後調査」最終報告 収集期間: 2015 年 9 月 1 日～2016 年 2 月 29 日
- 19) ギリアド・サイエンシズ株式会社: ソバルディ®錠 (ソホスブビル製剤)「市販直後調査」最終報告 収集期間: 2015 年 5 月 25 日～11 月 24 日
- 20) アッヴィ合同会社: ヴィキラックス®配合錠 (オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤)「市販直後調査」第 5 回中間報告 収集期間: 2015 年 11 月 26 日～2016 年 4 月 29 日
- 21) Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62—72
- 22) 国府島庸之, 本村健太, 小柳正, 他. 腎機能低下 C 型慢性肝炎症例に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の安全性と有効性. *肝臓* 2016; 57: 142—145
- 23) Sato A, Ishii T, Adachi K, et al. Sustained virologi-

cal response after a 17-day treatment with daclatasvir plus asunaprevir in a cirrhotic patient with hepatitis C virus genotype 1b and null response for peginterferon ribavirin therapy. Clin J

Gastroenterol 2016; 9: 89—92

本論文内容に関連する著者の利益相反：
四柳 宏（ブリストル・マイヤーズ（株））

A case of rhabdomyolysis associated with combined administration of daclatasvir and asunaprevir for the treatment of chronic hepatitis C

Tetsuya Hiraishi¹⁾, Chiaki Okuse^{1)*}, Toshiya Ishii¹⁾, Kensuke Tsuji¹⁾, Ryosuke Ohmi¹⁾, Nozomi Sato¹⁾, Keigo Suetani¹⁾, Satoko Nakatsu¹⁾, Shinya Ishigohoka¹⁾, Hiroki Ikeda²⁾, Tsunamasa Watanabe²⁾, Kotaro Matsunaga²⁾, Nobuyuki Matsumoto²⁾, Hideaki Takahashi³⁾, Hiroshi Yotsuyanagi⁴⁾, Fumio Itoh²⁾, Michihiro Suzuki¹⁾

A case was 64-year-old Japanese women who was started combined administration of daclatasvir and asunaprevir for the treatment of chronic hepatitis C from February 2015. Although development of fever and elevated level of lactate dehydrogenase were observed approximately 17 days after the start of treatment, administration of daclatasvir and asunaprevir was continued with careful observation. However, she was admitted to the hospital for detailed examination 21 days after the start of treatment, because of being suffered from hyposthenia and of being suspected as having rhabdomyolysis. Administration of both daclatasvir and asunaprevir was discontinued and treatment for rhabdomyolysis with rehydration was started immediately. Afterward, findings of blood examination and subjective symptoms were improved. Moreover, negative of HCV RNA continued and sustained virological response was obtained, in spite of discontinuation of administration of daclatasvir and asunaprevir.

Key words: chronic hepatitis C direct acting antivirals daclatasvir and asunaprevir
rhabdomyolysis sustained virological response 24

Kanzo 2016; 57: 598—605

-
- 1) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital
 - 2) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
 - 3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
 - 4) Division of Infectious Disease, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp