

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧5)

評価委員 主担当: 成川
副担当: 新谷 技術専門委員: 高橋

患者申出療養の名称	Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	本試験は、患者申出療養制度に基づき、Genotype1型のC型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の安全性ならびに有効性を探索的に評価する。 本試験で使用する試験薬は、ハーボニー®配合錠である。有効成分はレジパスビルとソホスブビルの2種類である。レジパスビルは、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製や細胞内シグナル伝達にかかわる多機能蛋白‘NS5A複製複合体’を強力かつ選択的に阻害する。ソホスブビルは、C型肝炎ウイルスの複製にかかわる酵素の一種‘NS5Bポリメラーゼ’を阻害することにより、抗ウイルス作用を発揮する。 レジパスビル・ソホスブビル療法は、添付文書に定められた用法・用量に従い、レジパスビル・ソホスブビル配合錠(90 mg/400 mg fixed-dose combination)を1日1回朝食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。薬剤投与開始日から起算して2日間は入院にて行い、その後は入院治療・外来通院治療の別は問わない。 本試験は試験薬投与群の1群で実施し、対照群は設定しない。非盲検、非無作為化で実施する。
医療技術の試験結果	○安全性の評価結果 試験薬投与中に有害事象として労作時呼吸困難を認めたが、非重篤であり、本試験薬の直接的な因果関係はないと考えられた。1例のみでの評価ではあるものの安全性が示されたと判断した。 ○有効性の評価結果

	治療終了後 12 週後 (Day 169) の C 型肝炎ウイルス排除が得られ、さらに治療終了後 24 週後においても継続的にウイルス排除が得られたことから、有効性の主要評価項目は達成された。また Child-Pugh score は B (7 点) から A (6 点) に改善したことから Child-Pugh score に示される肝予備能は改善した一方、MELD score は、治療終了 12 週後まで著変を認めなかった。治療終了 24 週において MELD score の上昇を認めたが一時的なクレアチニン上昇に伴うもので肝予備能の悪化ではないと判断される。以上より肝予備能は改善したと総合的に判断される。また発癌抑制効果は 1 例のため判断されないが、本症例においては観察期間内に肝発癌を認めず、また肝癌の腫瘍マーカーである PIVKA-II の低下を認めた。肝線維化マーカーは 4 項目ともに治療開始に比べ後観察時点での低下を認め、線維化の改善が得られた可能性がある。以上より、一例での評価ではあるが有効性は認められたと考えられる。 ○結論 本試験では C 型非代償性肝硬変患者 1 名に対し、レジパスビル・ソホスブビル療法が開始され、治療終了 24 週後 (Day253) までの観察に至った。 安全性については、試験薬に起因する有害事象は認めず安全に試験薬投与が完遂された。このことから安全性に問題はないと考えられた。 また、有効性については、ウイルス学的著効が得られたことから有効性が示された。さらに Child-Pugh score の改善を認めたことから本試験薬による治療がウイルス排除のみならず肝予備能の改善にも有効であると判断された。本試験結果は欧米で示された安全性ならびに有効性と合致し、臨床的有用性が示された。本邦では C 型非代償性肝硬変に対してエプクルーサ®配合錠 (ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠) が保険承認されたが、本試験薬を含め他の治療法が C 型非代償性肝硬変に対して治験が行われる予定はない。本試験の国内治療経験は今後の薬事承認 (適応拡大) 申請につながりうる重要性を有する。
臨床研究登録ID	jRCTs051180003

主担当： 成川 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☐ E. その他
コメント欄： プロトコルに従い C 型非代償性肝硬変患者 1 名に対して本療法が実施された結果、有効性の主要評価項目である C 型肝炎ウイルスの排除が得られた他、Child-Pugh score の改善がみられるなど、本療法の有効性が示された。しかしながら、1 例のみのデータに基づいて、本療法の有効性について従来の医療技術との比較を論じることは困難である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) ☐ D. その他
コメント欄： 対象症例において安全性に関する問題はみられなかった。しかし、投与症例 1 例のデータをもって、本療法の安全性について判断することは困難と考える。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 ☐ B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 本療法の有効性、安全性については、今後さらに経験を集積していく必要がある。	

総合的なコメント欄	本療法が実施された1例においては、有効性及び安全性について良好な結果が得られたものの、当該症例のみのデータに基づいて本療法の有効性及び安全性について結論づけることは困難である。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	C型非代償性肝硬変に対しては、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が2019年初めに薬事承認・保険収載されており、企業は、現在、本療法(レジパスビル/ソホスブビル)についてC型非代償性肝硬変の適応に係る開発を行う意思を有していないものと理解している。
--	--

副担当：新谷構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄: 本療養を実施した1例に関しては、治療終了後 12 週後及び 24 週後の C 型肝炎ウイルス排除を確認でき、主要評価項目を充分満たしている。本療養実施中は非代償性肝硬変に同様の作用を期待できる既承認薬は存在しなかった為、かかる効果が対象集団に見られた場合は有効と考えられる。しかし 1 例のみの実績では統計学的に評価できない為、本療養においては「その他」の判断とした。なお、報告書の評価時点では既に、本療養の適応基準症例に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が承認されており、係る薬剤と本療養との有効性の比較は評価されていない。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) ☐ D. その他
コメント欄: 本療養を実施した1例に関しては、軽度の労作時呼吸困難感を認めたのみで、主要評価項目である重篤な有害事象の発生はなく、概して安全に実施できたと考える。しかし1例のみの実績では統計学的に評価できない為、本療養においては「その他」の判断とした。	

技術的成熟度	☐ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄: 本療養は服薬に加え、日常の非代償性肝硬変に対する検査診療を実施できる体制であれば本療養を実施できると考える。	

副担当: 高橋技術専門委員

有効性	☒ A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄: 本治療により、C 型肝炎ウイルスの消失とその継続が得られ、ウイルス学的著効例であり有効性が認められた。さらに血清アルブミン値の正常化など Child-Pugh score、すなわち肝予備能の改善も認められ、この面でも1例報告ながら本治療は有効と考えられる。	

安全性	Ⓐ. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄: 1例報告ながら、本例においては安全性について問題を認めない。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 Ⓑ. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄: 1例のみの検討であり、有効性、安全性についてはさらに症例の集積が必要である。	