

C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の 有効性、安全性等について（案）

1. はじめに

参考文献（1）～（2）

現在の国内ガイドラインでは、セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎に対しては、インターフェロン製剤単独あるいはプロテアーゼ阻害剤/ペグインターフェロン/リバビリンの 3 剤併用による治療が推奨されている。しかし、副作用や合併症のためインターフェロンによる治療が困難である患者及びインターフェロンによる治療が無効な患者が存在しており、これらの患者に対する効果的で副作用の少ない治療が求められている。

2. 有効性及び対象について

参考文献（3）～（9）

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変で、インターフェロン治療不適格¹⁾の未治療あるいは不耐容²⁾の患者、及びインターフェロンを含む治療法で無効³⁾となった患者に対する、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法は、これまでのプロテアーゼ阻害剤/ペグインターフェロン/リバビリン 3 剤併用療法での治療成績と比較して良好（無効例）ないし同等（不適格未治療/不耐容）で、高い治療効果（SVR）を示し、認容性も良好であると報告されている。
- 治療開始前にある種の薬剤耐性変異が検出された症例では、SVR 率が大きく低下するが、これらの症例でも一定数の SVR は得られると報告されている。
- プロテアーゼ阻害剤を用いた 3 剤併用療法の既治療例に対するダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の有効性及び安全性は検討されていないが、耐性変異の種類によってはアスナプレビルに対する感受性が低下しないことが確認されていること、また、プロテアーゼ阻害剤又はペグインターフェロン/リバビリン投与が原因と考えられる安全性の理由により治療を中止された患者においては、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与による再治療を考慮する場合があることから、薬事審査においては既治療患者への投与における前治療内容を規定する際に、インターフェロンを含む治療法にプロテアーゼ阻害剤の併用の有無が規定されていない。
- 添付文書においては、「ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること」と警告がなされている。

- 1) **不適格**：貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢などの理由によりインターフェロンを含む治療を受けることができない患者。
 - 2) **不耐容**：インターフェロンを含む治療を受けたが、副作用により治療を中止した患者。
 - 3) **無効**：インターフェロンを含む治療を受けたが、効果不十分により HCV RNA が定量下限未満（検出せず）にならなかった患者。

3. 安全性について

参考文献（3）～（9）

- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の副作用頻度は、プロテアーゼ阻害剤/ペグインターフェロン/リバビリン3剤併用療法での副作用頻度報告と比較して低いと報告されている。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の副作用として、最も多いのは鼻咽頭炎で、次いでALT上昇、頭痛、AST上昇、発熱、下痢であったと報告されている。
- 重篤なものも含む肝機能障害が比較的高頻度に発生しており、投与中止により軽快するものの、慎重な観察が必要である。

4. 対応方針（案）

- C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法を医療費助成の対象とする。
- 対象患者は、HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎又はChild-Pugh分類AのC型代償性肝硬変で、肝がんの合併のない者とする。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法に対する助成の申請にあたっては、原則として日本肝臓学会肝臓専門医が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成する。ただし、自治体の実情に応じて、各都道府県が適当と定める医師が作成してもよいこととする。
- 助成対象となる治療期間は24週とし、副作用による休薬等、本人に帰責性のない事由による治療休止期間がある場合でも、助成期間の延長は行わない。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の適応が、インターフェロンを含む治療法に不適格／不耐容／無効である患者であることから、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法を受けた者については、以後のインターフェロンを含む治療については、助成の対象としない。

参考文献

- (1) 日本肝臓学会編『C型肝炎治療ガイドライン第2版』2013年11月

http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HCV_GL3-F.pdf

- (2) Suzuki Y, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol.* 2013; 58: 655-62.

【概要】 Genotype1b の C 型慢性肝炎で、IFN 不適格/不耐容例(n=22)、及び IFN 治療無効例(PEG/RBV、n=21)に対する国内第Ⅱ相試験。【方法】 DCV 60mg+ASV 600mg 併用療法を 24 週間施行。ASV での肝障害報告を受け、後に ASV 200mg に減量した。【結果】 36/43 人が治療完遂し、33/43 人(76.7%)が SVR となった。前治療無効例では virologic failure を認めなかったが、不適格/不耐容例の 3 人が viral breakthrough を起こし、4 人が再燃した。多く見られた有害事象は、下痢、鼻咽頭炎、頭痛、AST 上昇、ALT 上昇で、いずれも IFN を含む治療でよく見られる有害事象に比べて許容されるものであった。DCV+ASV 併用療法は、IL28B アリル、年齢、HCV-RNA 量、前治療無効例などを問わずに高い治療効果を示した。【結論】 DCV+ASV 併用療法は、難治性 genotype 1b の C 型肝炎で高い SVR を示し、認容性も良好であった。

- (3) Kumada K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014; 59: 2083-91.

【概要】 Genotype1b の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変(Child-Pugh A)で、IFN 不適格/不耐容例(n=135)、及び IFN を含む治療(PEG/RBV or IFN β /RBV)の無効例(n=87)に対する国内第Ⅲ相試験。【方法】 ASV 200mg+DCV 60mg 併用療法を 24 週間施行。【結果】 SVR24 は全体の 84.7%で、前治療無効例の 80.5%、不適格/不耐容例の 87.4%であった。肝硬変の有無や IL28B CC/non-CC、年齢、性別での SVR24 に有意差は認めなかった。28 人(12.6%)が有害事象ないし治療効果不良にて治療完遂しなかった。14 人(6.3%)が治療経過中に viral break through を起こした。重篤な有害事象は 5.9%に認められた。最も多く見られた有害事象は鼻咽頭炎(30.2%)で、次いで ALT 上昇(15.8%)、頭痛(15.8%)、AST 上昇(12.6%)、発熱(12.2%)、下痢(9.9%)であった。Grade3/4 の検査値異常は ALT 上昇(7.2%)、AST 上昇(5.4%)で、薬剤中止後は速やかに回復した。重篤な有害事象が生じる因子に特段の傾向を認めなかった。virologic failure となった症例の多くに NS5A 耐性変異 Y93H, L31M/V が同定されたが、投与開始前からこれらの耐性変異を認めていた 15/37 人(40%)で SVR となった。【結論】 DCV+ASV 併用療法は、IFN を含む治療に不適格な未治療/不耐容の患者、もしくは IFN を含む治療で無効となった患者に対して高い効果を示した。

- (4) Chayama K, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology.* 2012; 55: 742-8.

【概要】 genotype1b の C 型慢性肝炎で、IFN 治療 (PEG/RBV) 無効例に対する国内第Ⅱ相試験(n=10)。【方法】 DCV 60mg+ASV 600mg 併用療法を 24 週間施行。ASV での肝障害報告を受け、後

に ASV 200mg に減量した。【結果】9 人が治療完遂し、全例 SVR24 に到達した。viral breakthrough と relapse は認められなかった。grade3/4 以上の有害事象としては、下痢、発熱、Bil 上昇を認めた。いずれも投薬中止により回復した。【結論】ASV+DCV 併用療法は難治性 genotype 1b の C 型肝炎で PEG/RBV 無効例に高い効果を示した。

(5) アスナプレビル審議結果報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400113/670605000_22600AMX00765000_A100_1.pdf

(6) ダクラタスビル審議結果報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400112/670605000_22600AMX00764000_A100_1.pdf

(7) Karino Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol. 2013; 58:646-54.

【概要】Genotype1b の C 型肝炎で、IFN 不適格/不耐容例(n=22)、及び IFN 治療無効例(PEG/RBV、n=21)に対する国内第Ⅱ相試験。【方法】DCV 60mg+ASV 200mg 併用療法を 24 週間
【結果】33/43 人(77%)が SVR となり、3 人が viral breakthrough(VBT)をきたし、4 人が再燃した。投与開始前の NS3 耐性置換(T54S、Q80L、V170M)は、前治療無効例で 4 人、不適格例で 3 人に認められたが、virologic failure には関連しなかった。投与開始前の NS5A 耐性置換(L28M、L31M、Y93H)は前治療無効例で 5 人、不適格例で 6 人に認められた。VBT の 3 例全例及び再燃例の 2/3 人は投与開始前に NS5A-Y93 変異を認めていた。virologic failure となった後は、NS3-D168A/V、NS5A-L31M/V-Y93H が同時に同定された。治療終了後 48 週で、DCV 耐性変異は少なくとも残存しており、ASV 耐性変異は同定されなかった。投与開始前に NS5A-Y93 変異があった患者の 5/10 人が virologic failure となり、5/10 人が SVR となった。VBT や再燃、治療効果と治療開始前の HCV-RNA 量、IL28B アリルに相関は認められなかった。【結論】治療前に Y93 変異がある場合には virologic failure となる可能性が示唆されたが、さらなる大規模試験が必要である。

(8) Lok AS, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. 2012; 366: 216-24.

【概要】genotype1 の C 型肝炎で、IFN 治療無効例(PEG/RBV)に対する海外第Ⅱ相試験(n=21)。
【方法】DCV 60mg+ASV 600mg 併用療法を 24 週間 (A 群)、もしくは PEG-IFN α 2a+RBV との併用 (B 群) を 24 週間の 2 群に分けて検討。【結果】全例が治療完遂し、A 群の 4/11 人(genotype 1a の 2/9, genotype 1b の 2/2)、B 群の 9/10 人が SVR24 に到達した。6/21 人が viral breakthrough(VBT)を起こし、全例が genotype 1a で、A 群であった。これらの症例にレスキューとして引き続き PEG/RBV 治療を行っても、たいていが failure であった。VBT と関連があったのは、治療開始前の HCV-RNA 量であった。下痢も最も多く見られた有害事象であった。6/21 人が 3ULN 以上の肝障害をきたした (A 群の 4/6 人、B 群の 2/6 人) が、全例が回復した。【結論】DAA のみの治療で SVR を得られ、PEG-IFN α 2a/RBV との併用で高い SVR を得られた。

- (9) Manns M, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Jul 26. [Epub ahead of print]

【概要】 genotype 1b の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変で、naïve 症例(n=307)、前治療無効例(n=205)、不適格/不耐容症例(n=235)に対する、18 カ国 116 施設における海外第Ⅲ相試験 (HALLMARK-DUAL Study)。【方法】 naïve 症例はランダムに DCV 60mg+ASV 200mg 24 週と placebo 12 週（その後 DCV+ASV 併用療法に割り付け）とに 2 : 1 で振り分けた。【結果】 naïve 症例、前治療無効例、不適格/不耐容例でそれぞれ 90%、82%、82%に SVR12 を得た。重篤な有害事象は 6%、5%、7%で認められた。治療中止に至った有害事象の内訳は、多くは ALT or AST 上昇で、それぞれ 3%、1%、1%の頻度で、たいていは可逆的に改善した。多く見られた有害事象は、頭痛、倦怠感、下痢、嘔気、無気力であった。多変量解析にて HCV-RNA $\geq$ 800000IU/ml、NS5A 耐性変異 (L31 又は Y93) が SVR12 に対する有意な negative predictors であった。IL28B アリル、性別、年齢、人種は治療効果に影響しなかった。【結論】 genotype 1b の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変で、naïve 症例、前治療無効例、不適格/不耐容症例に対する DCV+ASV 併用療法は高い SVR を示し、認容性も良好である。