

C 型慢性肝炎に対するシメプレビルを含む 3 剤併用療法の有効性、安全性等について（案）

1. 有効性及び対象について

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎に対する、ペグインターフェロン、リバビリン及びシメプレビルを含む 3 剤併用療法（以下単に「シメプレビルを含む 3 剤併用療法」という）の治療効果（SVR 率）は、初回治療例、再治療例ともに既存のペグインターフェロン、リバビリン併用療法と比べて高く、RGT 基準を適応することにより多くの症例で治療期間短縮（24 週間）が可能であったと報告されている。
- 他の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治療成績は明らかになっていないが、前治療の反応性や中止に至った経過によってはシメプレビルに対する感受性を維持し、再治療の有効性が期待できる場合があると報告されている。
- RGT 基準に適合する症例に比べて、適合しない症例における SVR 率は概して低値に留まる。また、インターフェロン療法 [(ペグ) インターフェロン製剤単独またはリバビリンとの併用療法] による前治療無効例の SVR 率も初回治療例、前治療再燃例に比較すると低い。一方で、インターフェロン療法の無効例については、RGT 基準を用いて治療期間短縮を行った試験と比べて、RGT 基準を用いず治療期間 48 週とした試験の再燃率が低い傾向にあったとの報告もある。

注 1) SVR 率 (sustained virological response) : 治療終了後も HCV-RNA 陰性が維持している割合。治療終了後 12 週の場合 SVR12、24 週の場合 SVR24 と表記する。

注 2) RGT (response guided treatment) 基準 : シメプレビルを用いた 3 剤併用療法の各試験で用いられた、治療反応性に則した治療期間設定基準。通常は 3 剤を 12 週間投与し、続いてペグインターフェロン+リバビリンの 2 剤 (PR) 投与を行うが、治療 4 週時点で HCV-RNA<25 IU/ml (1.4 LogIU/ml) (陰性も含む)、かつ 12 週目で陰性ならば、3 剤併用に引き続く PR 投与の期間を 12 週とし、合計 24 週で治療終了とする。これに適合しなければ PR 投与の期間を更に 24 週間延長し、合計 48 週で治療終了とする。

注 3) 無効例 : 24 週以上のインターフェロン療法 [(ペグ) インターフェロン製剤単独またはリバビリンとの併用療法] において、血漿中 HCV-RNA が一度も陰性化しなかったケース、またはベースラインから 12 週時点の HCV-RNA 減少量が 2 LogIU/ml 未満のため、治療が 24 週未満であったケース。

科学的根拠（代表的論文）

- ① Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial.

Jacobson I, et al. J Hepatol 2013;58:S574

【概要】 Genotype 1、肝生検で証明された C 型慢性肝炎の初回治療例 394 人を対象とした第Ⅲ相無作為比較試験。各群の患者の肝線維化 stage、Genotype1a/1b の割合、宿主の IL28B 遺伝子多型で階層化。

【方法】 以下2群に割り付け。A. Simeprevir/PR 群；Simeprevir(150mg)+PEG-IFN α -2a+Ribavirin を12週投与、その後PEG-IFN α -2a+Ribavirin を12週投与する群。RGT基準に従い、治療終了時期を判断した。B. Placebo/PR 群；placebo+PEG-IFN α 2a+Ribavirin を12週継続、その後PEG-IFN α 2a+Ribavirin を36週投与する群。RGT基準を適応せず、48週で治療終了とした。

【結果】 各群のSVR12率はA群80%、B群50%で、Simeprevir投与群で有意に高かった($p<0.001$)。A群において85%の症例がRGT基準に従って24週時点で治療を終了した。24週で終了した症例の91%、PR延長投与となった症例の21%でSVR12を得た。RVR(4週目でのHCV-RNA陰性化)はA群の80%、B群の12%で得られた。治療反応性に乏しく(study上のStopping rolesに基づく)治療中止となったのはA群9%、B群34%であった。治療終了時HCV-RNA陰性例の再燃率はA群9%、B群21%であった。

【結論】 Genotype 1のC型慢性肝炎の初回治療において、シメプレビル併用群は80%という高いSVR12率が得られ、さらに85%の症例で治療期間を24週に短縮することが可能であった。

② Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial.

Manns M, et al. J Hepatol 2013;58:S568

【概要】 初回治療のGenotype 1のC型慢性肝炎患者391人を無作為割り付けした第Ⅲ相比較試験。上記①の文献と同様に患者を階層化。

【方法】 以下の2群に割り付け。A. Simeprevir/PR 群；Simeprevir(150mg)+PEG-IFN α -2a or 2b+Ribavirin を12週投与、その後PEG-IFN α -2a or 2b+Ribavirin を12週投与する群。RGT基準に従って治療期間を延長した。B. Placebo/PR 群；placebo+PEG-IFN α 2a or 2b+Ribavirin を12週継続、その後PEG-IFN α 2a or 2b+Ribavirin を36週投与する群。RGT基準は適応しなかった。

【結果】 SVR12率はA群81%、B群50%で、Simeprevir投与群で有意に高かった($p<0.001$)。A群において91.4%の症例がRGT基準に従って24週時点で治療を終了した。24週で終了した症例の86%、48週に延長となった症例の31.8%でSVR12を得た。RVR(4週目でのHCV-RNA陰性化)はA群の79%、B群の13%で得られた。治療終了時HCV-RNA陰性例の再燃率はA群13%、B群24%であった。

【結論】 Genotype 1のC型慢性肝炎の初回治療において、Simeprevirに加えPEG-IFN α 2aまたは2bおよびRibavirinを併用することで、81%という高いSVR12率が得られ、さらに91%の症例で治療期間を24週に短縮することが可能であった。

③ TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: Final SVR24 results of the ASPIRE TRIAL.

Zeuzem S, et al. J Hepatol 2012;56:S1-2, and oral presentation at EASL 2012

【概要】 Genotype 1のC型慢性肝炎患者で、1コース以上のPEG-IFN/RBV治療を受けている者を対象に、再燃(治療終了時RNA陰性だったが24週以内に陽転化)、部分的反応(治療12

週の時点で RNA が 2 LogIU/ml 以上減少するも治療終了時陽性)、無反応 (治療 12 週の時点で RNA 減少量が 2 LogIU/ml 未満) に分類して行った第 II b 相試験。

【方法】 下記の 4 群に分けて検討。

A 群 ; Simeprevir(100mg or 150mg)+PEG-IFN+RBV を 12 週投与後、PRG-IFN+RBV を 36 週投与、B 群 ; Simeprevir(100mg or 150mg)+PEG-IFN+RBV を 24 週投与後、PEG-IFN+RBV を 24 週投与、C 群 ; Simeprevir(100mg or 150mg)+PEG-IFN+RBV を 48 週投与、D 群 ; placebo +PEG-IFN+RBV を 48 週投与。

【結果】 SVR24 率は Simeprevir を投与した A-C 群で 61-80%であり、各群とも placebo を投与した D 群全体の 23%と比較して有意に高かった。前治療再燃例では 85% vs 37%、前治療部分的反応例では 75% vs 9%、前治療無効例では 51% vs 19%であり、各々 D 群の対照と比較して有意に高かった。また、線維化の進行した前治療無効例でも 31-46%の SVR24 を得た (D 群では 0%)。ウイルスの再活性化や無反応による中止は A-C 群で 9-17%、D 群で 53%であり、治療後のウイルス再燃は同 6-18%に対し 44%であった。

【結論】 前治療が PEG-IFN+Ribavirin の 2 剤併用で不成功であった症例に対し、Simeprevir を加えた 3 剤併用による再治療を行い、前治療無効や線維化進行など治療困難例も含め、placebo 群に比べて著明に高い SVR24 率が示された。

④ Once-daily Simeprevir (TMC435) with Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Genotype 1 Hepatitis C: the Randomized PILLAR Study.

Michael W. Fried, et al. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26641.

【概要】 初回治療の Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者の無作為割り付け試験。第 II b 相試験。

【方法】 Simeprevir (75mg/day or 150mg/day)を 12 週あるいは 24 週、PEG-IFN+RBV と併用した。Simeprevir 投与群は、RGT 基準に従って 24 週で治療終了した。RGT 基準に該当しない場合および placebo 投与群は PEG-IFN+RBV を計 48 週間投与した。

【結果】 Simeprevir 群は、投与量 75mg/day および RGT 基準に該当しない群を除いて、placebo 群に比べて有意に SVR24 率が高かった (74.7-86.1% vs 64.9%, $p<0.005$)。RVR 率は Simeprevir 投与群で有意に高かった (68-75.6% vs 5.2)。RGT 基準に従って、Simeprevir 投与群の 79.2-86.1% の症例において 24 週で治療を終了し、これらのうち 85.2-95.6%で SVR24 を達成した。

【結論】 初回治療で PEG-IFN と Ribavirin に加えて Simeprevir を投与することで、SVR 率は著明に改善し、多くの症例で治療期間を短縮することができた。

⑤ Simeprevir (Tmc435) With Peginterferon/Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Genotype 1 Infection in Patients WHO Relapsed After Previous Interferon-Based Therapy: Results From Promise, a Phase III Trial

Lawitz E, et al. Digestive Disease Week. Orlando, May 2013

【概要】 Genotype 1 の C 型慢性肝炎および代償性肝硬変で IFN を基本とした前治療再燃例 393 人を無作為割り付けした試験。

【方法】 A 群 ; Simeprevir 150mg/day と PEG-IFN α -2a+Ribavirin(PR)の 3 剤を 12 週投与、

以後 PR 投与を 12 週継続。RGT 基準に基づいてさらに PR 投与を 12 週延長した。B 群 ; placebo と PR の 3 剤を 12 週投与、以後 PR は 36 週投与。

【結果】 SVR12 率は、Simeprevir を併用した A 群で有意に高かった (80% vs 37%, $p<0.001$)。A 群の 93%で RGT 基準に基づいて 24 週で治療を終了した。一方、RGT 基準から外れ PR 延長投与した症例では SVR12 率は 32%であった。RVR 率は A 群 77%、B 群 3%であった。また A 群では治療中止や再燃が少なく (それぞれ 3 % vs 27%、19% vs 48%)、IL28B 変異や肝線維化進行例でも良好な治療効果を示した。

【結論】 Simeprevir と PEG-IFN α -2a+Ribavirin (PR) の併用は、PR のみの前治療で再燃した患者の多く(80%)で SVR12 が得られた。Simeprevir 併用群では多くの症例(93%)で RGT 基準に適合し治療期間を 24 週に短縮することができ、その場合の SVR12 率は 83%であった。

⑥ Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study.

Hayashi N, et al. J Gastroenterol 2013

【概要】 日本人における Genotype 1 の C 型慢性肝炎初回治療 92 例の無作為割り付け試験。

【方法】 以下の 2 群に割り付け。A 群 ; Simeprevir (50mg or 100mg) を 12 週または 24 週投与し、PEG-IFN α -2a+Ribavirin の 24 週あるいは 48 週投与と併用する。後者の延長は RGT 基準に従って判断した。B 群 ; PEG-IFN α -2a+Ribavirin を 48 週投与する。

【結果】 B 群と比較して、A 群は HCV RNA の減少が早く確実であった (治療 4 週時点で、Simeprevir 50mg では -5.2 LogIU/ml、100mg では -5.2 LogIU/ml、B 群では -2.9 LogIU/ml)。RVR 率も A 群で高かった (Simeprevir 50mg では 83%、100mg では 90%、B 群では 8%)。SVR24 も A 群で高かった (A 群では 77-92%、B 群では 46%)。A 群では 1 例を除いて 24 週で治療を終了し得た。再燃率は A 群で 8-17%、B 群で 36%であった。一方で、Simeprevir 群でウイルス再燃があった症例の一部において、ウイルスの NS3 プロテアーゼドメインの変異が認められた (Q80R, R155Q, D168A/C/E/H および V, それぞれ単独あるいは組み合わせ)。

【結論】 日本人の Genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者の初回治療において、Simeprevir と PEG-IFN/RBV を併用した治療は抗ウイルス活性に優れ、SVR 率を著明に改善させ、治療期間を 24 週に短縮できることが確認された。日本の genotype 1b 症例における耐性変異については更なる検討が必要である。

⑦ In Vitro Resistance Profile of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor TMC435.

Lenz O, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1878-1887

【概要】 培養肝細胞を用いた Vitro (生体外) でのプロテアーゼ阻害剤等各種の直接抗ウイルス剤に対するウイルスの耐性変異の検討。

【結果】 Simeprevir 抵抗性を示す変異としては NS3 セリンプロテアーゼの 168 番目のアミノ酸変異が最も多かった (D168A と D168V : 前者は genotype 1a、後者は 1b に多い)。これらは Simeprevir に対する反応性を著明に低下させた。他にも、43 番、80 番、155 番、156 番の変異が認められたが、その影響は大小様々であった。Teraprevir に抵抗性を示す主な変異の場所は 30、

54、155、156 などであった。その変異発生頻度などから、これらの中で Simeprevir を含む大部分のマクロサイクリック系薬剤に影響を与える変異は R155K と考えられた。一方で、In vitro 試験では、その変異は genotype 1a ウイルスだけに認められた。

【結論】 Simeprevir は Tereprevir を含めたケトアミド系プロテアーゼ阻害剤の耐性プロファイルとは異っており、治療効果が維持されている可能性がある。また、vitro（生体外）で同定されたウイルスの変異と、vivo（生体内）での Simeprevir の抗ウイルス活性との臨床的な関係については、現在進捗中あるいは将来の試験において評価されるであろう。

⑧ 国内第Ⅲ相試験成績 Concerto-1,2,3,4 Hayashi N, Izumi N, Suzuki F, et al. The 49th Annual meeting of Japan Society of Hepatology, 2013 および審査報告書より抜粋

【概要】日本人 C 型慢性肝炎 (genotype 1) 患者を対象にした第Ⅲ相試験。Concerto-1 のみ placebo 対照二重盲検、他は非盲検試験。

【方法】

- Concerto-1：未治療例を対象に、Simeprevir 100mg/day の 12 週投与に加え、RGT 基準に従って PEG-IFN α 2a およびリバビリン(PR)の投与を計 24 週または 48 週行った。placebo 群では placebo 内服を 12 週、PR 投与と併用し、その後 PR のみ 36 週投与した。
- Concerto-3：前治療再燃例を対象に、Simeprevir 100mg/day の 12 週投与に加えて、PGT 基準に従って PR の投与を計 24 週または 48 週行った。
- Concerto-2：前治療無効例を対象に、Simeprevir 100mg/day の 12 週あるいは 24 週投与に加えて、RGT 基準に従って PR の投与を計 24 週または 48 週行った。
- Concerto-4：未治療、前治療再燃例では Simeprevir 投与に加えて、RGT 基準に従って PEG-IFN α 2b+Ribavirin の投与を計 24 週または 48 週行った。前治療無効例では RGT 基準を用いず、Simeprevir 投与に加えて PEG-IFN α 2b+Ribavirin を計 48 週投与した。

【結果】

- Concerto-1：Simeprevir 投与群の SVR24 率は 88.6%、placebo 群では 56.7%で、優越性が検証された。RGT 基準に基づき、91.9%の症例で PR 投与を 24 週で終了した。
- Concerto-2：SVR24 率は Simeprevir 12 週投与群で 50.9%、Simeprevir 24 週投与群で 35.8%であった。治療終了時の HCV-RNA 陰性化率はそれぞれ 83.0%、84.9%であり、再燃率はそれぞれ 38.6%、51.1%であった。RGT 基準により PR 投与を 48 週に延長した症例は 2 例(2%)であった。
- Concerto-3：SVR24 率は 89.8%であった。RGT 基準により PR 投与を 48 週に延長した症例は認められなかった。
- Concerto-4：未治療例における SVR24 率は 91.7%、前治療再燃例では 96.6%、前治療無効例では 38.5%であった。未治療例および再燃例で RGT 基準により PR 投与を延長した症例は認められなかった。前治療無効例に関して、治療終了時の HCV-RNA 陰性化率は 57.7%、再燃率は 26.7%であった。

2. 安全性について

- シメプレビルを含む3剤併用療法は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法と比較して、倦怠感や掻痒感、頭痛などの主な副反応の発生頻度・程度に差を認めない。
- シメプレビルを含む3剤併用療法では光線過敏の頻度がやや多いと指摘されている。
- シメプレビルを含む3剤併用療法において、一過性の血清ビリルビン値上昇が認められることがある。通常は他の肝機能異常や臨床所見を伴わず、投与終了とともに軽快するが、その判断を適切に行う必要がある。

科学的根拠（代表的論文）

① Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial.

Jacobson I, et al. J Hepatol 2013;58:S574

Genotype 1 の肝生検で証明されている C 型慢性肝炎の初回治療例 394 人を対象とした無作為比較試験。Simeprevir 投与群において副反応のため治療中止となった症例は 3 % であった。主な副反応は全身倦怠感、頭痛、掻痒感であった。貧血や皮疹の発生は Simeprevir 群と placebo 群で変わらなかった。副反応の多くは Grade 1 か 2 であり、重度のものはなかった。Simeprevir 投与群において AST、ALT や ALP の上昇を伴わない一過性の血清ビリルビン値軽度上昇が認められた。これは OATP1B1/MRP2 トランスポーターの阻害に起因する。

② Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial.

Manns M, et al. J Hepatol 2013;58:S568

初回治療の Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者 391 人を無作為割り付けした比較試験。副反応の発生は Simeprevir の有無に係わらず類似したものであった。主な副反応は全身倦怠感、インフルエンザ様症状、掻痒感と頭痛であった。Simeprevir 投与群で僅かに皮疹や光線過敏の発生割合が高かった (27 vs 20%、および 4 vs 1 %)。皮疹の多く (97%) は Grade 1 または 2 であった。貧血の発生頻度は変わらなかった。

③ TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: Final SVR24 results of the ASPIRE TRIAL.

Zeuzem S, et al. J Hepatol 2012;56:S1-2, and oral presentation at EASL 2012

Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者で、1 コース以上の PEG-IFN/RBV 治療を受けているものを対象にした第 II b 相の比較試験。治療継続困難となる副反応あるいは重大な副反応の発生は、Simeprevir 投与あるいは placebo の各群で同様であった。また、肝胆道系障害、掻痒感、皮疹や貧血など重要となる副反応のほとんどは grade 1 または 2 で、治療中止に至るものではなかった。Simeprevir 投与群で軽度及び可逆性のビリルビン値上昇が見られたが、投与量 (100mg あるいは 150mg) による違いはなく、他の有意な検査値異常や臨床所見・バイタルサインの変化は認めら

れなかった。ALT 値の平均は全ての治療群で低下した。

④ Once-daily Simeprevir (TMC435) with Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Genotype 1 Hepatitis C: the Randomized PILLAR Study.

Michael W. Fried, et al. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26641. [Epub ahead of print]

初回治療の Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者を無作為割り付けした第Ⅱb 相の比較試験。倦怠感、インフルエンザ様症状、掻痒感、頭痛、嘔気など最も頻度の高い副反応（概して PEG-IFN と Ribavirin 併用療法に関連）は Simeprevir 投与群と placebo 群とで類似したものであった。副反応による治療中止例は placebo 投与群で 13%、Simeprevir 投与群では 4 から 10.4%であった。重度の副反応の発生頻度は Simeprevir 投与群と placebo 投与群で同様であった（3.8-11.5 vs 13%）。

⑤ Simeprevir (Tmc435) With Peginterferon/Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Genotype 1 Infection in Patients WHO Relapsed After Previous Interferon-Based Therapy: Results From Promise, a Phase III Trial

Lawitz E, et al. Digestive Disease Week. Orlando, May 2013

Genotype 1 の C 型慢性肝炎および代償性肝硬変でインターフェロンを基本とした前治療再燃例 393 人を無作為割り付けした第Ⅲ相試験。Simeprevir 併用群、placebo 併用群とでそれぞれ主な副反応は倦怠感（32% vs 42%）、頭痛（32% vs 36%）、インフルエンザ様症状（30% vs 20%）であり、発生率は同等であった。皮疹（19% vs 14%）、掻痒感（24% vs 17%）、貧血（11% vs 6%）、ビリルビン上昇（6% vs 2%）、光線過敏症（4% vs none）は Simeprevir 投与群で僅かに多かったが、ほとんどが軽度から中等度であり、前治療再燃例においても概ね安全で忍容性に優れていた。

⑥ Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study.

Hayashi N, et al. J Gastroenterol 2013

日本人における Genotype 1 の C 型慢性肝炎初回治療 92 例の無作為割り付け試験。Simeprevir 併用群と通常の PEG-IFN/RBV 併用群と比較して、副反応による治療中止率は同等であった。主要な副反応に関しては、両群に発生率や重症度の差を認めなかった。発疹や関節痛は Simeprevir 投与群でやや高かったが、ともに Grade 1 または 2 であった。貧血の発生率や Hb 低下の程度は同等であった。Simeprevir 投与群において、他の肝機能異常値や臨床徴候を伴わない一過性の軽度ビリルビン値上昇を認めた。この上昇は Simeprevir 投与終了前に低下し始め、治療終了時点では元の値に戻った。

⑦ 国内第Ⅲ相試験成績 Concerto-1,2,3,4 Hayashi N, Izumi N, Suzuki F, et al. The 49th Annual meeting of Japan Society of Hepatology, 2013 および国内第Ⅱ相試験を含め、審査報告書より抜粋

Simeprevir 投与群で placebo 群に比べ発現割合が高かった事象は、発熱（67.0% vs 52.1%）、

血中ビリルビン増加（19.7% vs 5.5%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 5.2% vs 8.2%であった。全投与期間中の発疹関連事象の発現率は 50.9% vs 65.8%、Simeprevir 投与群において光線過敏反応が 0.2%（placebo 群はなし）認められた。貧血関連は 77.6% vs 76.7%、好中球減少は 58.5% vs 64.4%、血小板減少は 45.2% vs 43.8%、腎機能障害は 4.8% vs 5.5%であった。

3. 対応方針（案）

- C 型慢性肝炎に対するシメプレビルを含む 3 剤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 型慢性肝炎で、肝がんの合併のない者とする。
- テラプレビルを含む 3 剤併用療法の治療歴のある症例に対しても、担当医により再治療を行うことが適切であると判断される場合は、シメプレビルを用いた再治療を改めて助成の対象とする。
- 助成対象となる治療期間は 24 週を原則とするが、インターフェロン療法 [(ペグ) インターフェロン製剤単独またはリバビリンとの併用療法] の前治療無効例に限り、最大 48 週までの治療に対する助成期間延長を可能とする。