

C型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法の再治療に関する有効性等について（案）

1. はじめに

参考文献（1）～（4）

現在、日本肝臓学会が作成するガイドラインでは、インターフェロン治療が適格なセログループ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。プロテアーゼ阻害剤については、平成23年11月にテラプレビルが初めて薬価収載され、平成25年11月にシメプレビルが、さらに平成26年11月25日付で新たにパニプレビルが薬価収載された。また、テラプレビルについて平成26年9月19日に薬事承認事項の一部変更が承認された。これにより、上記3剤いずれもセログループ1のC型慢性肝炎に対する適応は、「(1) 血中HCV RNA量が高値の未治療患者、(2) インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者」となった。

プロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法の既治療患者への投与における前治療の内容について特段の規定はないが、各薬剤の添付文書の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉において、「インターフェロンを含む治療法のうち、他のプロテアーゼ阻害剤による既治療例に対する投与経験はない。これらの患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が前治療の種類、前治療に対する反応性、耐性変異の有無、患者の忍容性等を考慮した上で、本剤投与の可否を判断すること。」と記載されており、現時点で再治療の有効性や安全性に関する臨床的なデータは得られていないとされている。

2. 有効性等について

参考文献（5）～（8）

- 第1世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル、第2世代のシメプレビル及びパニプレビルともに、他のプロテアーゼ阻害剤を含む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おらず、再治療を積極的に推奨できる臨床的なデータは現時点で得られていない。
- 3剤併用療法が不成功となった症例では、プロテアーゼ阻害剤の薬剤感受性を低下させるHCV NS3/4A領域のアミノ酸変異（耐性変異）が高頻度に発現していることが確認されている。変異株ウイルスは治療後時間経過とともに減少し、検出されなくなるとの報告もあるが、これらの臨床的意義は明らかとなっていない。
- 一方で、*in vitro*の検討では、各薬剤における耐性プロファイルが異なることから^{*}、耐性変異の種類によっては、他のプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法の抗ウイルス効果が維持され、有効性が期待できる可能性があると考えられる。また有害事象を理由に治療を中止した場合は、他のプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法レジメンにより有効性が期待できる可能性があると考えられる。

※ テラプレビルでは、V36 位、T54 位、R155 位及び A156 位のアミノ酸変異により、シメプレビルでは Q80 位、R155 位、A156 位及び D168 位のアミノ酸変異により、パニプレビルでは R155 位、A156 位及び D168 位のアミノ酸変異により、それぞれの薬剤に対する感受性が低下することが報告されている。

3. 対応方針（案）

- 3 剤併用療法の助成回数は原則として 1 回とする。
- 3 剤併用療法の治療歴のある者については、他のプロテアーゼ阻害剤を用いた再治療を行うことが適切であると判断される場合に限り、改めて助成の対象とすることができる。

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3.1版』2014年10月
http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HCV_GL_ver3%201_Oct10.pdf
- (2) テラプレビル審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400126/400315000_22300AMX01215000_A100_1.pdf
- (3) シメプレビル審議結果報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300141/800155000_22500AMX01833_A100_1.pdf
- (4) バニプレビル審議結果報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400135/170050000_22600AMX01313_A100_1.pdf
- (5) Lenz O, et al. .In Vitro Resistance Profile of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor TMC435. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1878-1887
- (6) Kieffer T L et al. Hepatitis C Viral Evolution in Genotype 1 Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients Receiving Telaprevir-Based Therapy in Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34372
- (7) Lenz O, et al. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in Phase IIB/III studies. 64th Annual Meeting of AASLD, 2013
- (8) Richard J.O.Barnard et al. Emergence of resistance-associated variants after failed triple therapy with vaniprevir in treatment-experienced non-cirrhotic patients with hepatitis C-genotype 1 infection: A population and clonal analysis. *Virology* 443(2013)278–284.