

C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対するレジパスビル／ソホスブビル配合錠 に関する有効性等並びに肝炎治療特別促進事業における対応案について

1. はじめに

これまで本邦では、セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変におけるインターフェロンフリー治療は、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法のみであったが、今般、平成27年8月31日付けで、レジパスビル／ソホスブビル配合錠が薬価収載されることとなり、セログループ1（ジェノタイプ1）に対する2つ目のインターフェロンフリー治療が登場することとなる。

ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法では、NS5A 領域の耐性変異（Y93H 及び L31M/V）がある場合には著効率は低下し、著効が得られなかった場合、高率に多剤耐性変異を獲得すると報告されている。

レジパスビル／ソホスブビル配合錠では、添付文書上前治療の内容について特段の規定はなく、国内外の臨床試験成績から、投与開始前に NS5A 領域の耐性変異を有する患者に対しても一定の著効率が得られていると報告されているが、NS5A 阻害剤の前治療歴のある患者への有効性を検討した臨床試験は実施されていない。

2. レジパスビル／ソホスブビル配合錠について

（1）有効性等

- 本剤は、NS5A 阻害剤であるレジパスビル及び NS5B ポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビルを含有する錠剤である。
- セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対して、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で高い治療効果（SVR）を示すことが報告され、特に国内第Ⅲ相試験ではSVR12率は100%を達成した。
- 海外のガイドラインにおいては、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、推奨治療として位置づけられている。
- 海外第Ⅲ相試験における治療不成功例では、NS5A 耐性変異(Y93H 及び Q30H)が認められたものの、NS5B 耐性変異(S282T)は検出されなかった。
- 非臨床試験の検討において、ダクラタスビル（NS5A 阻害剤）とレジパスビル（NS5A 阻害剤）に交差耐性が認められた。

- NS5A 阻害剤の前治療歴のある患者に対しては、ウイルス性肝疾患の治療に知識及び経験を持つ医師により、耐性変異の有無や患者の状態を踏まえて、本剤投与の適否を慎重に判断していくことが重要と報告されている。

(2) 安全性等

- 国内第Ⅲ相試験における有害事象として、鼻咽頭炎、頭痛、倦怠感が、報告されている（5%以上の頻度のもののみ抜粋）。有害事象による投与中止例は認められなかったと報告されている。

3. 肝炎治療特別促進事業における現行の認定基準及び助成期間の延長に係る取扱い

○ 認定基準2.(3) インターフェロンフリー治療について

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、インターフェロンを含まない抗ウイルス治療を行う予定、又は実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。

※1 上記については、1回のみ助成とする。なお、2.(1)*及び2.(2)**に係る治療歴の有無を問わない。

※2 上記治療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」を作成すること。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。

*2.(1)に係る治療とは、インターフェロン単剤治療並びにインターフェロン及びリバビリン併用治療をいう。

**2.(2)に係る治療とは、ペグインターフェロン、リバビリン及びプロテアーゼ阻害剤による3剤併用療法をいう。

○ 助成期間の延長について

インターフェロンフリー治療については、対象としない。

4. 対応方針（案）

(1) レジパスビル／ソホスブビル配合錠について

- セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するレジパスビル／ソホスブビル配合錠を肝炎治療特別促進事業における医療費助成の対象とする。
- 対象患者はセログループ1（ジェノタイプ1）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ものとする。
- 助成対象となる治療期間は12週間とし、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。

(2) インターフェロンフリー治療について

- インターフェロンフリー治療（ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法、ソホスブビル及びリバビリン併用療法並びにレジパスビル／ソホスブビル配合錠による治療をいう。以下、同じ。）に対する助成回数は、原則1回のみの助成とする。ただし、インターフェロンフリー治療歴のある者については、他のインターフェロンフリー治療薬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。
- インターフェロンフリー治療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。
- インターフェロンフリー治療で不成功になった場合、以後の治療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。

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3.5版』 2015年8月
- (2) Kumada H, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014;59:2083-91.
- (3) ダクルインザ錠 インタビューフォーム. ブリストルマイヤーズ株式会社. 2014.
- (4) ハーボニー配合錠審議結果報告書
- (5) ハーボニー配合錠添付文書
- (6) Mizokami M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet infect Dis*. 2015;15:645-53.
- (7) AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C
- (8) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015