

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本エイズ学会、日本肝臓学会、日本血液学会 日本血栓止血学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; 東京・大阪H I V訴訟原告団、社会福祉法人はばたき福祉事業団)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>								
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リバビリン</p>							
	<p>販売名</p>	<p>レベトール コペガス</p>							
	<p>会社名</p>	<p>MSD (レベトール) 中外製薬 (コペガス)</p>							
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本消化器病学会 (選定理由) 本剤を用いてウイルス肝炎の治療にあたる医師の所属学会として最も多いと推定されるため。</p>							
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>							
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>ジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p>							
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ソホスブビルとの併用によるジェノタイプ 3 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="639 1973 1385 2042"> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">患者の体重</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">リバビリンの投与量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1日の投与量</td> <td style="text-align: center;">朝食後</td> <td style="text-align: center;">夕食後</td> </tr> </table>		患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後
患者の体重	リバビリンの投与量								
	1日の投与量	朝食後	夕食後						

		60kg 以下	600mg	200mg	400mg
		60kg 超 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
		80kg 超	1,000mg	400mg	600mg
	備 考	(特記事項等)			
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)			
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 2800 人 <推定方法> 本邦におけるジェノタイプ 3 の感染者は主に輸入血液製剤の使用者である。 HIV 感染者：四柳ら ¹⁾ の報告によれば HIV/HCV 重複感染血友病患者におけるジェノタイプ 3 の頻度は混合感染も含めると $49/212 \times 100 = 23.1\%$ である。非加熱血液凝固因子製剤で重複感染した約 1,432 名の内、約 690 名が既に死亡し 700 名強が生存している。その内、約半数は IFN 療法などで治癒しており、残る約 350 名が HCV 感染状態にある。従って $350 \times 0.231 = 80.8$ 名のジェノタイプ 3 感染者がいると推計される。 HIV 非感染者(血液凝固異常)：Fujimura ら ²⁾ の報告によれば HCV RNA 陽性の血友病患者 76 例中ジェノタイプ 3 の単独感染例は 12 例、他のジェノタイプとの混合感染例は 5 例である。また、林ら ³⁾ の報告によれば HCV RNA 陽性の血友病患者 20 例中ジェノタイプ 3 の単独感染例は 6 例である。これらを合計すると 96 例中 23 例 (24%) がジェノタイプ 3 の感染者である。血液製剤で HCV に感染したが HIV には感染していない症例は、厚労省委託事業・公益財団法人エイズ予防財団：血液凝固異常症全国調査の報告 ⁴⁾ によれば本邦には 1199 人と報告されている。従ってジェノタイプ 3 の感染例は $1199 \times 0.24 = 288$ 名と推計される。 HIV 非感染者 (血液凝固異常以外)：Ikeda ら ⁵⁾ の報告によれば HCV RNA 陽性の患者 1330 例中ジェノタイプ 3a, 3b の感染例は合計 12 例 (0.9%) である。また、田中らの報告 ⁶⁾ によれば本邦における慢性肝炎の患者のうち医療機関に通院している者は B 型・C 型合わせて 55 万人 (中央値) である。このうち半数の 27 万人が C 型と仮定するとその 0.9% である 2430 名がジェノタイプ 3 であり、治療対象と考えられる。 以上合計で $80+288+2430=2798$ 人、即ち約 2800 人が治療対象と推計される。なお、この推計には医療機関に定期通院していない感染				

	者 163 万人（B 型・C 型合計）は含んでいない。																			
国内の承認内容 （適応外薬のみ）	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する） （コペガス）</p> <p>【効能・効果】</p> <p>1. インターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>（1）セログループ 1（ジェノタイプ I（1a）又は II（1b））で HCVRNA 量が高値の患者</p> <p>（2）インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p>2. ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>【用法・用量】</p> <p>ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）又はソホスブビルと併用すること。</p> <p>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1 日投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg 超 80kg 以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg 超</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>（レベトール）</p> <p>【効能・効果】</p> <p>1. インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロンベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>（1）血中 HCVRNA 量が高値の患者</p> <p>（2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</p> <p>2. ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p>	体重	リバビリンの投与量			1 日投与量	朝食後	夕食後	60kg 以下	600mg	200mg	400mg	60kg 超 80kg 以下	800mg	400mg	400mg	80kg 超	1,000mg	400mg	600mg
体重	リバビリンの投与量																			
	1 日投与量	朝食後	夕食後																	
60kg 以下	600mg	200mg	400mg																	
60kg 超 80kg 以下	800mg	400mg	400mg																	
80kg 超	1,000mg	400mg	600mg																	

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

【用法・用量】

1. インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg 超 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg 超	1,000mg	400mg	600mg

2. ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(1) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 以上の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg 超 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg 超	1,000mg	400mg	600mg

(2) 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満の患者

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	400mg	200mg	200mg
60kg 超 80kg 以下	600mg	200mg	400mg
80kg 超	800mg	400mg	400mg

3. ソホスブビルとの併用によるセログループ 2 (ジェノタイプ 2) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切

	<p>な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="371 235 1117 454"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の体重</th> <th colspan="3">リバビリンの投与量</th> </tr> <tr> <th>1日の投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg以下</td> <td>600mg</td> <td>200mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>60kg超 80kg以下</td> <td>800mg</td> <td>400mg</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>80kg超</td> <td>1,000mg</td> <td>400mg</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg以下	600mg	200mg	400mg	60kg超 80kg以下	800mg	400mg	400mg	80kg超	1,000mg	400mg	600mg
患者の体重	リバビリンの投与量																			
	1日の投与量	朝食後	夕食後																	
60kg以下	600mg	200mg	400mg																	
60kg超 80kg以下	800mg	400mg	400mg																	
80kg超	1,000mg	400mg	600mg																	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本における HIV/HCV 重複感染血友病患者においては多剤併用抗 HIV 療法がおこなわれる 1997 年までエイズ関連死が圧倒的に多かったが、1999 年以降はエイズ関連死より肝疾患関連死が多い状態が続いている^{4,7)}。 ● C 型肝炎の肝線維化の進行スピードは、HIV 感染合併例が非感染例に比べ 1.5 倍速い⁸⁾。 ● 血液製剤で HIV に感染した血友病患者さんの約半数がすでに亡くなっている。 ● HIV 非合併血液凝固異常の患者 1199 名中肝硬変・肝癌・肝不全などの進展した疾患は 114 名と約 10%を占めている。このうち数名が毎年亡くなっている。 <p>現在も C 型肝炎細胞癌で年間 20000 人以上が亡くなっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>これまでジェノタイプ 3 に対してはペグインターフェロン+リバビリンの 24 週投与が標準療法として行われてきた。しかしながらジェノタイプ 3 の症例におけるウイルス排除率は 70%台であり、副反応のため治療を行えない患者も多かった。これまで治療を行えなかった、あるいは治癒しなかった患者においても本治療では 80%以上のウイルス排除率が得られることが報告されている。</p>																			

追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備 考	ジェノタイプ 3 は“HCV genotype 3 – the new treatment challenge.”という総説が昨年出されている（Ampuero J et al. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:686-98.）通り、最も治療に抵抗するジェノタイプとして世界的に認識されている。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Genentech）
		効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎
		用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 : ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 : ソホスブビル・リバビリン併用 24 週
		備考	“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添付文書の記載である。
	英国	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Pharma）
		効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎
		用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 : ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 : ソホスブビル・リバビリン併用 24 週
備考		“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添付文書の記載である。	

	独国	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Pharma）
		効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎
		用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リ バビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 : ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 : ソホスブビル・リバビリン併用 24 週
		備考	“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添 付文書の記載である。
	仏国	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Pharma）
		効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎
		用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リ バビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 : ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 : ソホスブビル・リバビリン併用 24 週
		備考	“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添 付文書の記載である。
	加国	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Genentech）
		効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎
		用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リ バビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 : ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 : ソホスブビル・リバビリン併用 24 週
		備考	“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添 付文書の記載である。
豪州	販売名（企業名）	Rebetol（MSD）Copegus（Roche Australia）	
	効能・効果	ジェノタイプ 1, 2, 3, 4 の C 型慢性肝炎	
	用法・用量	ジェノタイプ 1, 4 : ソホスブビル・ペグインターフェロン α ・リ バビリン併用 12 週 ジェノタイプ 2 :	

		ソホスブビル・リバビリン併用 12 週 ジェノタイプ 3 :																																
	備考		“効能・効果”欄の記載はソホスブビルの添付文書の記載である。																															
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 571 1380 2024"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="406 571 1380 616">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 616 507 1131" rowspan="5">米国</td> <td data-bbox="507 616 715 712">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 616 1380 712"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 712 715 853">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 712 1380 853"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 853 715 994">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 853 1380 994"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 994 715 1090">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 994 1380 1090"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1090 715 1131">備考</td> <td data-bbox="715 1090 1380 1131"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1131 507 1646" rowspan="5">英国</td> <td data-bbox="507 1131 715 1227">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1131 1380 1227"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1227 715 1368">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1227 1380 1368"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1368 715 1509">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1368 1380 1509"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1509 715 1606">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1509 1380 1606"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1606 715 1646">備考</td> <td data-bbox="715 1606 1380 1646"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1646 507 2024" rowspan="3">独国</td> <td data-bbox="507 1646 715 1742">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1646 1380 1742"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1742 715 1883">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1742 1380 1883"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1883 715 2024">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1883 1380 2024"></td> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		ガイドライン の根拠論文		備考		英国	ガイドライ ン名		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		ガイドライン の根拠論文		備考		独国	ガイドライ ン名		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																		
米国	ガイドライ ン名																																	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)																																	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)																																	
	ガイドライン の根拠論文																																	
	備考																																	
英国	ガイドライ ン名																																	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)																																	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)																																	
	ガイドライン の根拠論文																																	
	備考																																	
独国	ガイドライ ン名																																	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)																																	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)																																	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 本治療に関しては英文の一流医学雑誌に多数の報告があるため、それらの結果を優先した。

<海外における臨床試験等>

HIV 感染合併例：

アメリカとプエルトリコから報告ではジェノタイプ 3 型に対しソホスブビル・リバビリン併用療法が行われたが、抗ウイルス療法が初回の症例では 12 週間、再治療例では 24 週間の治療期間であった。その結果、HCV 排除率は抗ウイルス療法が初回で 12 週投与された場合 67% (28/42)、再治療で 24 週投与された場合 94% (16/17) と報告されている⁹⁾。

血液製剤で HIV/HCV 重複感染した血友病患者は、今までにインターフェロン治療を複数回受けたにもかかわらず HCV 排除に至らなかった再治療例が多くなるため、24 週治療が望ましい。また肝線維化が進行し血小板数が少なくなったためインターフェロン治療ができず、今回抗ウイルス治療が初回という症例も 12 週治療の 67% というのは満足のいく成績ではなく、やはり 24 週治療が望ましい。

ヨーロッパとオーストラリアからもジェノタイプ 3 に対するソホスブビル・リバビリン併用療法の治療成績が示されたが、HCV 排除率は抗ウイルス療法が初回の場合 91% (52/57)、再治療の場合 86% (42/49) であった¹⁰⁾。このことは初回治療例も 24 週の治療期間が必要なことを裏づけている。

HIV 感染非合併例

HCV 単独感染のジェノタイプ 3 のソホスブビル・リバビリン併用 24 週の治療成績が示されている¹¹⁾。それによると 250 例中 213 例 (85%) で HCV 排除が達成され、高い有効性が認められた。他の臨床試験^{12, 13)}でも同様に治療期間を 24 週に延長することで 80% 以上の症例でウイルス排除が可能である。副反応に関しては 12 週投与群と 24 週投与群との間で差はない¹¹⁾。

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

すでに有効性に関しては、参考文献 9)~11)に発表されているため、そのデータを根拠とする。

<海外における臨床試験等>

HIV/HCV 重複感染に対する PHOTON-1 試験⁹⁾、-2¹⁰⁾試験はすべて GCP に準拠している。

HIV/HCV 重複感染者のデータは症例数が少ないが、HCV 単独感染のジェノ

タイプ3のソホスブビル・リバビリン併用24週の治療成績が示されている¹¹⁾。それによると250例中213例(85%)でHCV排除が達成され、高い有効性が認められた。また、安全性においても重篤な副作用はなかった。

上記を含め、FDAのホームページに記載されている臨床試験の情報は以下の通りである

(<http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HepatitisBC/ucm377920.htm>)。

- ・ ジェノタイプ1+4型
初回投与例 NEUTRINO 試験¹²⁾ (Study 110) N=327
- ・ ジェノタイプ2+3型
初回投与例 FISSION 試験¹²⁾ (Study 1231) N=499
インターフェロン不耐容、不適格、希望しない症例
POSITION 試験¹³⁾ (Study 107) N=278
再投与 FUSION 試験⁹⁾ (Study 108) N=201
初回投与+再投与 VALENCE 試験¹¹⁾ (Study 133) N=419
- ・ これらの試験も全てGCPに準拠している。

<日本における臨床試験等* >

日本ではジェノタイプ3のデータはなく、保険適応となったジェノタイプ2の国内第Ⅲ相試験の成績が公表されている¹⁴⁾。抗ウイルス療法が初回なら98% (88/90)、再治療では95% (60/63) でウイルス排除が達成された。

<日本における臨床試験等* >

日本では保険適応となったジェノタイプ2の国内第Ⅲ相試験の成績が公表されている¹⁴⁾。抗ウイルス療法が初回なら98% (88/90)、再治療では95% (60/63) でウイルス排除が達成された。

なお、国立病院機構大阪医療センターの三田らにより4例を対象とした臨床試験が行われ、3例でウイルス排除 (SVR12) を達成している。安全性には問題なく4例とも治療が完遂できている。今後論文化の予定である。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

N Engl J Med や Lancet といった一流誌に掲載されているため、あえて総説の類は見当たらない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

最新の知見のため、教科書には載っていない。

<日本における教科書等>

最新の知見のため、教科書には載っていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- アメリカ肝臓病学会とアメリカ感染症学会合同のガイドライン¹⁵⁾でも、24週が推奨されている。
- ヨーロッパ肝臓学会のガイドライン¹⁶⁾でも、24週が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

日本のガイドライン¹⁷⁾では、国内にジェノタイプ3の患者が少ないため、推奨治療は明記されていない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

上記（1）以外の知見はありません。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

欧米型のジェノタイプ3は日本では人数が少なく、健康保険適応外のジェノタイプ検査を行わなければ認識できないこともあり、治験／臨床試験が成立しない。しかし、血友病患者では HIV 感染例、非感染例とも、輸入製剤が使われた関係で20%以上に認められ¹⁾、これらの患者を置き去りにすることは出来ない。

ソホスブビル・リバビリン併用療法を12週間から24週間に延長するにより、ウイルス排除率は25%以上高くなる。また、ジェノタイプ3に対しては米国・欧州ともに24週間の治療をガイドラインで第一推奨としている。第二推奨は本邦では行うことのできない“ペグインターフェロン＋ソホスブビル”併用療法である。

以上を勘案すると日本でも、ジェノタイプ2に対し保険承認されている12週治療を、ジェノタイプ3に対し24週までの延長可能にすることは妥当かつ必須と考えられる。

<要望効能・効果について>

現行「ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）のC型

慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」

であるが、これを

「ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）及びジェノタイプ3のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」として頂きたい。

<要望用法・用量について>

（用法・用量に関連する使用上の注意）の中で

「ソホスブビルと併用する場合の投与開始時の臨床検査値基準、投与期間及びソホスブビルの用法・用量は、ソホスブビルの添付文書を確認すること。」と書かれており、本申請書と同時に提出しているソホスブビルの添付文書が改められれば（ジェノタイプ3に関してはソホスブビルの投与期間を24週投与として頂きたい旨の申請を別に行っているため）問題はなく、この部分の修正は不要である。

<臨床的位置づけについて>

血液製剤でHCVに感染した血友病患者の救済医療に即しており、喫緊の課題である。対象人数も限られており、HIV感染症医・血友病専門医・肝炎治療に明るい専門医に限定するのが運用上望ましいと考える。なお、ジェノタイプ3に関しては現在健康保険適応となっているセロタイプ検査では診断できず¹⁷⁾、専門施設でのジェノタイプの決定が必要であり、この意味でも専門施設での診療が望ましい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

これまで述べたように、日本での臨床試験や治験は成立しない。上述のように小規模な投与の報告が限界である。しかしながら実際には自己負担であっても24週間の治療を希望する患者はおり、少数であるが後向きデータは得られる可能性がある。こうした患者に対する治療成績はまとめ、公表すべきであると考えている。

また、費用面での補填が得られれば、血友病患者20名程度（HIV合併10例、非合併10例）を対象にした前向き臨床試験を行うことは可能である。ただし、線維化進展例・高齢者・HIV/HCV重複感染者では治療に一刻の猶予もならず、今回三田らが行った小規模臨床試験の結果と海外データとに基づいて未承認薬の認可が得られることが強く望まれる。

5. 備考

<その他>

血友病など血液凝固異常に関する専門的な見解に関しては学会への問い合わせ

せをお願い致します。

6. 参考文献一覧

- 1) Yotsuyanagi H, et al. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan; a retrospective multicenter analysis. *Hepatology Research* 2009; 39: 657-663.
- 2) Fujimura Y et al. Genotypes and multiple infections with hepatitis C virus in patients with haemophilia A in Japan. *J Viral Hepat* 1996; 3: 79-84.
- 3) 林和彦ほか. 血友病患者の C 型慢性肝炎における HCV 遺伝子型の検討 . *肝臓* 2002; 43: 11-17.
- 4) 厚労省委託事業・公益財団法人エイズ予防財団：血液凝固異常症全国調査（運営委員長 瀧 正志）平成 26 年度研究報告書. 32 ページ
- 5) Ikeda K et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. *J Gastroenterol* 1996; 31: 801-805.
- 6) 田中純子 第 12 回肝炎対策推進協議会（2014.7.9.）資料
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000051109.html>)
- 7) 木村 哲. HIV 感染血友病等患者の抱える諸課題と患者参加型研究の取り組み. *化学療法の領域* 2014; 30: 2278-2286.
- 8) Benhamou Y, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999;30:1054-1058.
- 9) Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312:353-361.
- 10) Molina JM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385:1098-1106.
- 11) Zeuzem S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
- 12) Lawitz E, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
- 13) Jacobson IM, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.
- 14) Omata M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat*. 21:762-768, 2014.
- 15) <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
- 16) <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015/report/4>
- 17) 日本肝臓学会編 C 型肝炎治療ガイドライン 第 3.4 版、2015 年 5 月