

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関する事項

要望者 (該当する ものにチ ェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本エイズ学会、日本肝臓学会、日本血栓止血学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 東京・大阪HIV訴訟原告団、社会福祉法人 はば たき福祉事業団) <input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	1位 (全1要望中)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一般名)	ソホスブビル
	販 売 名	ソバルディ
	会 社 名	ギリアド・サイエンシズ
	国内関連学会	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 医師が最も多く所属すると推定される学会であるため。
	未承認薬・適応 外薬の分類 (必ずいづれかを チェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・ 効果について記載 する。)	ジエノタイプ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
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	リバビリンとの併用において、ソホスブビルと して400mgを1日1回、24週間経口投与する
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病 用医薬品 の該当性	<u>約 2800 人</u> <推定方法>	

(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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)</p> <p>ジェノタイプ<u>2</u>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 (リバビリンとの併用において、ソホスブルビルとして 400mg を 1 日 1 回、<u>12</u>週間経口投与する)</p>
	<p>1. 適応疾病的重篤性</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つたが、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の約半数がすでに亡くなっている。 ● HIV 非合併の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。 ● 現在も C 型肝細胞癌で年間 20000 人以上が亡くなっている。 <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><input type="checkbox"/> 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>
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	<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 <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="398 1978 1383 2023"> <tr> <td data-bbox="398 1978 509 2023"></td><td data-bbox="509 1978 1383 2023">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td></tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		

当国の承認内容を記載する。)	米国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	HCV 単独感染および HCV/HIV 重複感染の ジエノタイプ 3 に対するウイルス血症の改 善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 24 週	
		備考		
	英国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	C 型慢性肝炎に対するウイルス血症の改善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 24 週	
		備考		
	独国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	C 型慢性肝炎に対するウイルス血症の改善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 24 週	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	C 型慢性肝炎に対するウイルス血症の改善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 24 週	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	C 型慢性肝炎に対するウイルス血症の改善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 24 週	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	ギリアド・サイエンシズ	
		効能・効果	C 型慢性肝炎に対するウイルス血症の改善	
		用法・用量	ソホスブビル・リバビリン併用 16 週（注釈 として必要なら 24 週治療とあり）	
		備考		
欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 (<u>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。)</u>)	<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			
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]			
	米国	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
		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)		

英國	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
	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	
独国	備考	
	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	
仏国	備考	
	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	
加国	備考	
	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

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)}でも同様で治療期間を 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

III-④-4

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では98%（88/90）、再治療では95%（60/63）でウイルス排除が達成された。

※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24週投与が推奨されている。
- ヨーロッパ肝臓学会のガイドライン¹⁶⁾でも、24週投与が推奨されている。

＜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ることもあり、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ジェノタイプ3の患者が20%以上を占める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 週間に延長することにより、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。ジェノタイプ 3 に対する第二推奨レジメンは、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「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（リバビリンとの併用において、ソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与する）」

であるが、ジェノタイプ 3 の希少疾患の側面、特殊性を鑑み

「ジェノタイプ 3 に限り 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（リバビリンとの併用において、ソホスブビルとして 400mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与する）」

の一文を加えていただきたい。

＜要望用法・用量について＞

上記の通り。

＜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・肝臓専門医など本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。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、臨床試験と並行し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

<担当者氏名及び連絡先>
<その他>

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 coinfected 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