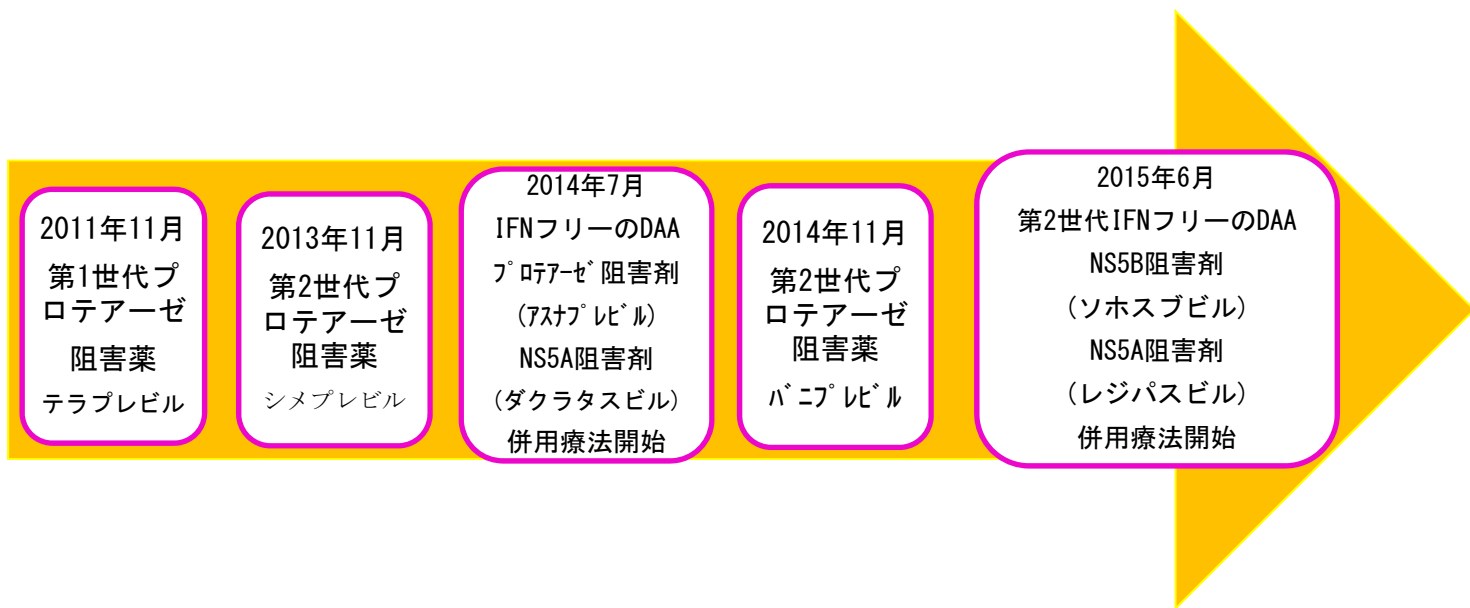


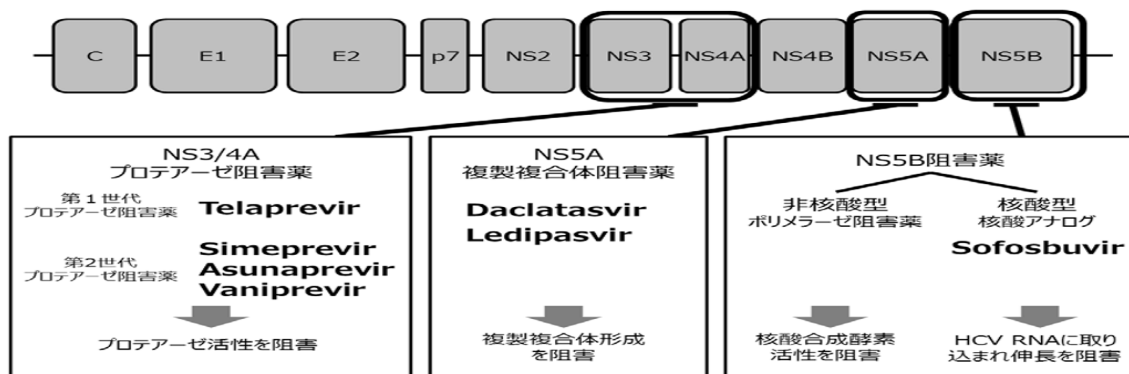
C型肝炎治療薬

C型肝炎の治療薬として1992年から、IFN（インターフェロン）治療の一般臨床での使用が開始された。IFN 単独療法からリバビリン併用療法、さらにペグインターフェロン（pegylated interferon: Peg-IFN）とリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス療法となったことにより著効率（sustained virological response: SVR）は向上したが、難治性である HCV ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例では同療法においても SVR 率が 40~50%であり、約半数の症例では HCV が排除できなかった。近年、治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して、多くの新規抗ウイルス薬[IFN フリーの製剤 DAAs（direct acting antivirals）]が開発された。今回は新たに誕生した薬剤、それに伴いガイドライン 2015年9月に第4版が発表になったため、ゲノタイプ 1 型についてまとめた。

『新薬認可の流れ』



『DAA の分類と作用機序』



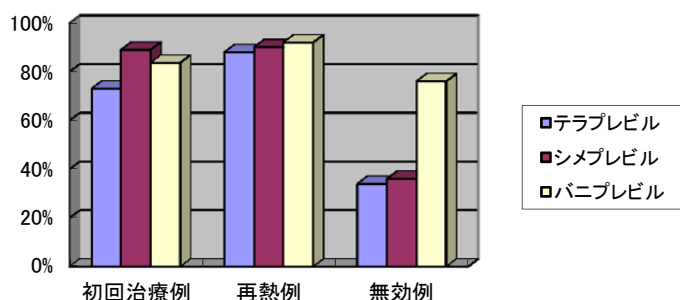
『慢性肝炎に対する治療戦略』 ~ゲノタイプ 1 型~

2011年に初めてのDAA製剤であるテラプレビル+Peg-IFN+リバビリンとの3剤併用療法が使用可能となった。テラプレビルを併用することで治療期間が48週から24週に短縮され、副作用の問題はあるものの、治療効果は明らかに向上した。2013年にはシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が承認された。テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法に比し、治療期間は24週と同じであるが、1日1回の内服であること、初回治療例に対する臨床試験でのSVRが80~90%と高率であった。さらに、2014年9月には、バニプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が認可され、初回治療例に対する臨床試験でのSVRは83.7%と高率であった。現在、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法がIFN-based therapyの第一選

扱となっている。2014年7月、はじめての IFN フリー-DAA 製剤であるダクラタシル/アスナプレビル併用療法が保険認可となった。IFN-based therapy は治療期間が24週に対し、IFN フリー-DAA 製剤は12週と短縮された。当初は、IFN 不適格・不耐用例ならびに IFN 無効例のみの保険適用であったが、2015年3月より、初回治療例、前治療再燃例に対しても追加承認された。初回治療例に対する臨床試験での SVR は 89.1%であり IFN が使用できない IFN 不適格・不耐用例における SVR も 87.4%と高率であった。2015年6月、第2世代 DAA 製剤であるソホスブビル/レジパスビル併用療法が保険認可となった。臨床試験での SVR は初回投与例で 100%・既治療例で 100%であった。副作用についてもいずれも軽微なものであったことから、ソホスブビル/レジパスビル併用療法は、ゲノタイプ1型に対する第一選択となった。

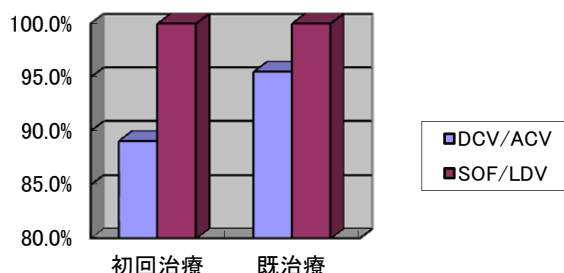
【IFN 併用薬剤】SVR24

<Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法
~初回治療・前治療再燃例・無効例~>



【IFN フリー薬剤(DAA 製剤)] SVR12

DCV/ACV:ダクラタシル/アスナプレビル
SOF/LDV:ソホスブビル/レジパスビル

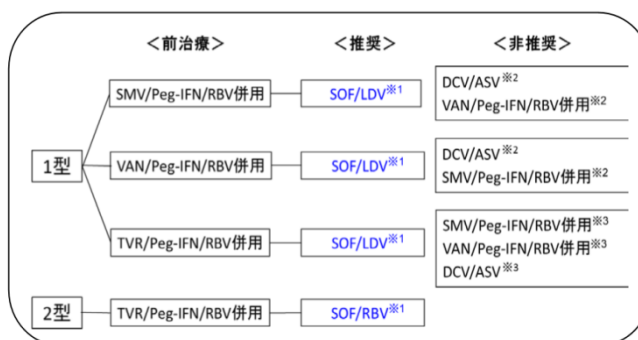


【治療フローチャート】

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型^{※1※2} (DAA治療歴なし)



2. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型・2型(プロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN/RBV 前治療の非著効例)



^{※1} 治療法の選択においては、IFN-based therapyには免疫抑制のエビデンスがあることを考慮する。

^{※2} 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。

^{※3} RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。

^{※4} 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。

^{※5} Genotype 1bではDCV/ASVも選択肢となる。ただし、DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

^{※6} IFN未治療の低ウイルス量例は適応外である。

^{※7} Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

^{※1} 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。

^{※2} 前治療により誘導されたD168変異をもつ症例ではDCV/ASV療法の著効率が低いことが想定され、またVANあるいはSMV/Peg-IFN/RBV併用治療に対するD168変異の影響についてのエビデンスがないため、原則として推奨されない。

^{※3} 再治療の効果についてのエビデンスがないため、推奨されない。ただし、テラプレビル併用療法の副作用のため薬剤投与量が不十分であった症例では選択肢となる。

【薬剤情報】

	用法・用量	副作用	薬剤相互作用	薬剤耐性	薬価
テラプレビル	1日3回(1回750mg)	皮膚症状・貧血・尿酸値上昇	CYP3A4/5阻害	V36, T54, R155, A156, V170の耐性変異	1442.0円/錠
シメプレビル	1日1回(1回100mg)	軽度のビリルビン上昇・貧血	CYP3Aで代謝	D168V変異	13134.6円/cap
パニプレビル	1日2回(1回300mg)	胃腸障害の出現頻度が高い	CYP3Aで代謝	NS3領域の遺伝子多型	2810.0/cap
ダクラタシル/アスナプレビル	ダ:1日1回(1回60mg)	鼻咽頭炎・頭痛・AST/ALT 上昇	ダ:P糖蛋白質	ダ:NS5A領域L31M/VとY93H	9186.0円/錠
	ア:1日2回(1回100mg)		ア:CYP3A4の基質	ア:NS3-4A領域D168A/E/V	3280.7円/cap
ソホスブビル/レジパスビル	1日1回1錠	鼻咽頭炎・頭痛・全身倦怠感	P糖蛋白質基質	NS5A領域 Y93H 変異	80170.3/錠