
DAA治療不成功のC型肝炎に新薬

◎ 2019年02月08日 16:37

🗨️ [2コメント](#)

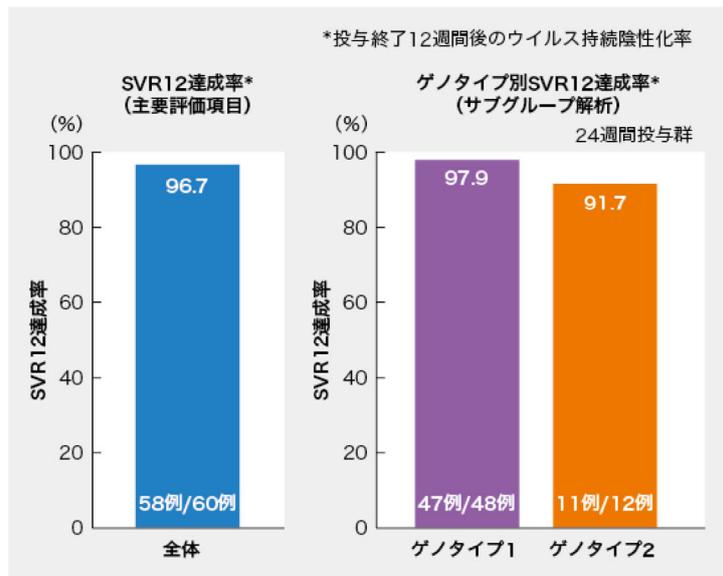
C型肝炎ウイルス(HCV)に直接作用して増殖を抑える直接作用型抗ウイルス薬(DAA)の登場により、多くのC型肝炎患者が治癒するようになったが、DAAでも効果が得られない治療不成功例があり、新たな治療法が求められている。大阪大学大学院消化器内科学教授の竹原徹郎氏は、ギリアド・サイエンシズが1月25日に東京都で開いたメディアセミナーで講演し、今年(2019年)1月に承認を取得したソホスビル/ベルパタスビル配合剤(商品名:エプクルーサ、未発売)の臨床上の有用性について解説した。DAAによる治療が失敗した患者の約97%で有効性が得られたとして、「治療失敗例に完璧な治療法がない中で、アンメットニーズが満たされた」と述べた。同配合剤は重度の肝硬変(非代償性肝硬変)に対しても国内初の薬剤として承認を取得した。

C型肝炎のP32欠損保有例の救済療法に

C型肝炎はDAAによる治療で著効率が劇的に向上したが、DAAが効かない患者も一部存在し、救済法の確立が課題であった。ソホスビル/ベルパタスビル配合剤は、そうしたDAA治療不成功の患者に対する治療薬として適応を取得した。国内では同適応を持つ薬剤は、ピブレンタスビル/グレカプレビル配合剤(商品名:マヴィレット)に続いて2剤目となる。

DAAを含む前治療が不成功だったゲノタイプ1または2のC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変患者に対するソホスビル/ベルパタスビル配合剤の有効性、安全性を検討した国内第Ⅲ相試験では、リバビリンと併用して24週間投与した場合のSVR12達成率(投与終了12週間後のウイルス陰性化率)は96.7%で、C型肝炎ウイルス(HCV)を高率に排除することが示された(図1)。

図1. DAA既治療例に対するSVR12達成率



〔承認時評価資料（国内第Ⅲ相試験）〕

竹原氏は「DAAによりC型肝炎ウイルスを排除できない治療不成功例では、薬が効きにくい耐性変異ウイルスが非常に高率に生じていることが分かっている。ソホスブビル／ベルパタスビル配合剤の臨床試験に参加した患者も非常に複雑な耐性変異を有していたが、60例中58例に有効であった」と評価した。

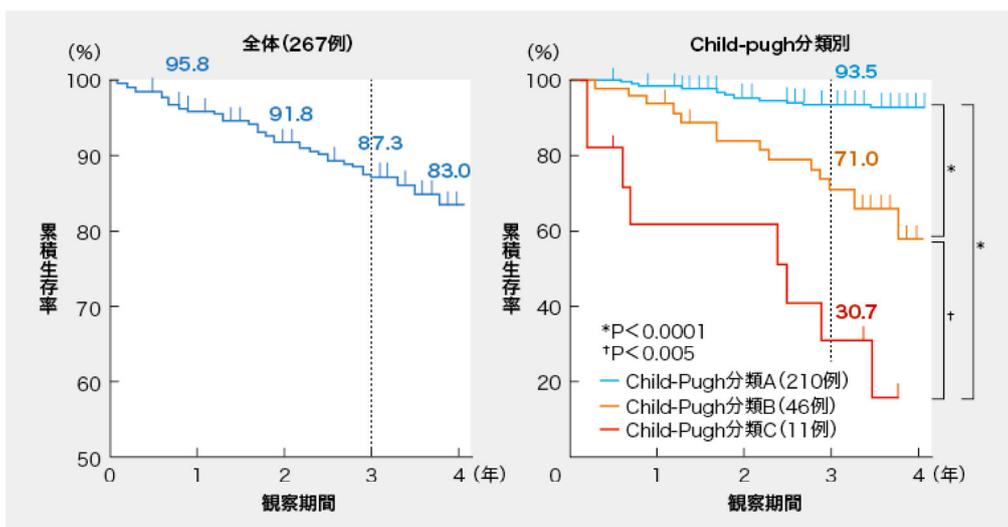
注目すべきは、現時点では治療薬がないNS5A領域の「P32欠損」を保有する患者5例のうち4例でSVR12を達成したことだ。同氏は「P32欠損を保有する患者に対しては、先行発売されたピブレンタスビル／グレカプレビル配合剤はほとんど効果を示すことができなかった。対象患者は少数ではあるものの、ソホスブビル／ベルパタスビル配合剤はP32欠損例で効果を示しており、そうした患者でも希望が持てるようになる」と期待を示した。

重度の肝硬変に対する国内初の抗ウイルス薬

ソホスブビル/ベルパタスビル配合剤は、非代償性肝硬変を伴うC型肝炎に対する承認も取得した。肝硬変の症状は多彩で、黄疸、腹水、脳症、食道静脈瘤、出血傾向などが見られる。重症度に応じて2つのタイプに分類され、肝機能がある程度保たれている状態を「代償性肝硬変」、さらに進行して肝臓の働きが失われると「非代償性肝硬変」に至る。国内の非代償性肝硬変の患者数は約3万5,400人と推定される。

肝硬変の重症度は「Child-Pugh(チャイルド・ピュー)分類」により、軽度(グレードA)、中等度(グレードB)、高度(グレードC)の3段階に分類される。重症度別に生存率を見ると、4年生存率はグレードAの93.5%に対し、グレードBでは71.0%、グレードCでは30.7%と、病気の進行に伴い低下することが報告されている(図2)。

図2. 重症度別に見た非代償性肝硬変患者の生存率



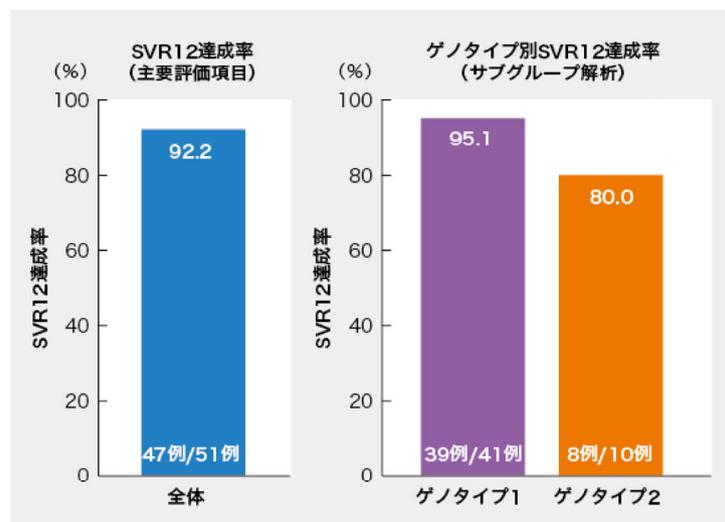
〔厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業) 分担研究報告書 肝機能障害の認定基準に関する検討会(第1回) 資料〕

グレードCの肝硬変患者には慎重に投与を

DAAの登場により、C型肝炎から進展した代償性肝硬変では、HCVの排除が可能になったが、これまで非代償性肝硬変には有効な治療法がなかった。ソホスブビル／ベルパタスビル配合剤が同疾患に対する国内初の薬剤として承認を取得したことで、抗ウイルス薬による治療が可能になる意義は大きい。

非代償性肝硬変を伴うC型肝炎患者に対するソホスブビル／ベルパタスビル配合剤の有効性と安全性を検証した国内第Ⅲ相試験では、SVR12達成率は92.2%であった（図3）。治療歴、年齢、肝硬変の予後予測指標であるMELDスコアなどの患者背景の違いによって有効性に大きな差はなかったという。

図3. C型非代償性肝硬変例に対するSVR達成率



〔承認時評価資料（国内第Ⅲ相臨床試験）〕

患者の重症度別に有効性（SVR12達成率）を見ると、グレードBの患者は95.0%、グレードCで80.0%と、重度の肝硬変患者でも高い著効が得られた。

治療によりHCVを排除する意義について、竹原氏は「肝機能の改善が認められた。また、アルブミンの値が良くなり、体のむくみが消え、腹水も改善することが期待される」と解説。一方で、「長年の炎症により硬くなった肝臓や合併症である食道静脈瘤がどの程度改善するかは十分分かっておらず、今後の課題である」と指摘した。

副作用は17.6%で報告された。主なものは、発疹3.9%、皮膚および皮下組織障害3.9%、呼吸器、胸郭および縦隔障害3.9%で、重篤なものはなかったという。3例の死亡が報告されたが、同氏は「薬剤との因果関係はないと判断されている」とした。

ソホスビル/ベルパタスビル配合剤を使用する際の注意点として、同氏は「投与対象となるのは重症の肝硬変患者。そのため、薬の服用によりウイルスを排除するという単なる感染症治療を行うのではなく、総合的に肝臓の診療ができる専門医のいる施設で慎重に投与すべきだ」と注意を促した。臨床試験には、グレードBの肝硬変患者が40例組み込まれたのに対し、グレードCの患者は10例のみだったことから、「グレードCの患者に関しては安全面を考慮し、より慎重に投与してほしい」と訴えた。

(小沼紀子)

関連タグ

◆[消化器内科](#) ◆[感染症](#) ◆[肝疾患治療薬](#) ◆[肝臓](#)