

C型肝炎座談会／甲信越エリア 日時:2015年11月10日 場所:ホテルオークラ新潟

C型肝炎治療の新時代 C型肝炎治療における新規経口薬 (DAA製剤)の将来展望と適正使用

C型肝炎に対して経口の直接作用型抗ウイルス薬(DAA製剤)を中心とした治療ができるようになり、治療効果のさらなる向上および治療期間の短縮が得られるようになりました。2015年9月からはジェノタイプ1型のC型慢性肝炎または代償性肝硬変に対して、新規のDAA製剤であるレジパスビル/ソホスブビル配合錠(ハーボニー配合錠)も使用できるようになりました。

一方、新潟県内には未治療のC型肝炎患者さんや、前治療でC型肝炎ウイルスが消失しなかった患者さんが存在します。そこで、新潟県内におけるC型肝炎治療の専門家の先生方にお集まりいただき、新潟県内におけるC型肝炎治療の現状を踏まえ、C型肝炎治療におけるDAA製剤の将来展望やその適正使用についてご議論いただきました。

KOUSHINETSU AREA



司会



新潟大学大学院
消化器内科学分野 准教授

山際 訓 氏



新潟大学大学院
消化器内科学分野 講師

川合 弘一 氏



新潟大学大学院 消化器内科学分野/
新潟大学医歯学総合病院
肝疾患相談センター 特任助教

土屋 淳紀 氏



新潟市民病院
消化器内科 部長

寺井 崇二 氏



新潟県立新発田病院
内科部長

五十嵐 健太郎 氏



立川総合病院
消化器センター 副所長

渡邊 雅史 氏

杉谷 想一 氏

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はD.I. ページをご参照ください。

C型肝炎治療の歴史と変遷

寺井 経口の直接作用型抗ウイルス薬(DAA製剤)の登場によって、C型肝炎治療は大きく変化しました。最初にC型肝炎治療の歴史と変遷についてご紹介いただけますか。

山際 1992年、C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)単独療法が開始されました。さらに、2001年に抗ウイルス薬であるリバビリン(RBV)が、2003年には長時間作用型のペグインターフェロン(Peg-IFN)が登場し、Peg-IFN+RBV併用療法がC型肝炎に対する標準治療として行われてきました。

その後、C型肝炎ウイルス(HCV)の増殖機構を直接阻害するDAA製剤が登場しました。最初のDAA製剤は、2011年に登場したプロテアーゼ阻害剤です。これにより、Peg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤による3剤併用療法が行われるようになりました。続いて2014年、NS5A阻害剤と第2世代のプロテアーゼ阻害剤が登場し、ジェノタイプ1型に対してIFNを用いずに経口剤のみで治療を行うIFNフリー療法が可能となりました。そして2015年、ジェノタイプ2型に対して核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビル(SOF)

(ソバルディ錠)が登場、さらにジェノタイプ1型に対してレジパスビル(LDV)/SOF配合錠(ハーボニー配合錠)が登場しました。

寺井 C型肝炎治療はおよそ10年単位で大きく変化してきましたが、2014年以降の変化は特に著しいものです。近年の治療の変遷について、先生方の所感はいかがですか。

渡邊 IFN治療が始まった当初はHCVをなかなか排除できず、治療に難渋することが少なくありませんでした。

五十嵐 IFN治療での副作用の問題から患者さんにかかる負担が大きく、治療を中断するケースもしばしばありました。

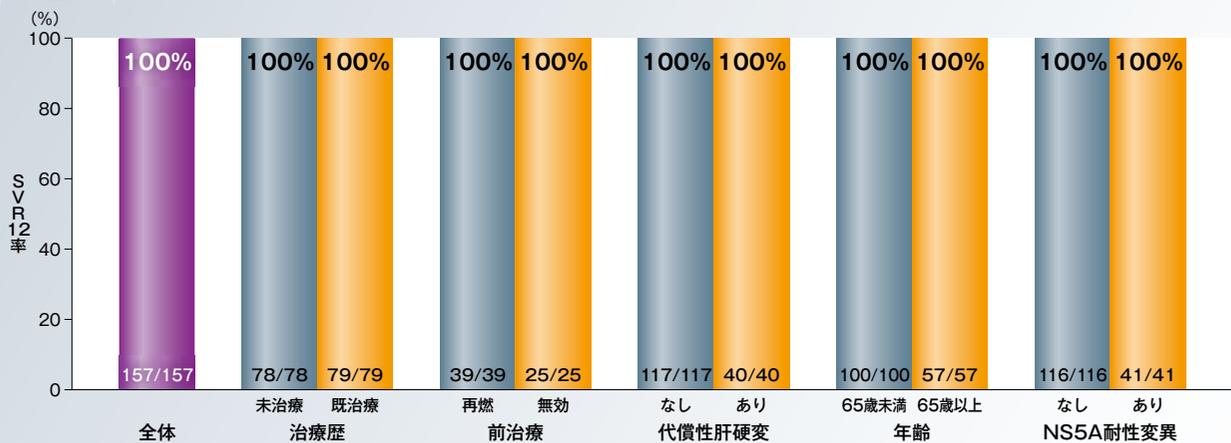
川合 かつては、患者さんにどれだけ貢献できているのかと悩みながら治療にあたっていましたね。

土屋 DAA製剤の登場により「C型肝炎ウイルスは消せる時代になった」と感じています。

杉谷 以前は、IFN治療を開始する前も、開始してからも、患者さんをしっかりと説得しながら、なんとか治療を開始・継続していましたが、それを思うと隔世の感がありますね。

寺井 IFN療法の時代は副作用の対応に苦心しつつ治療を行ってきましたが、IFNフリー療法の時代となり、さらにSOF、ハーボニーが登場したことによって、今後のC型肝炎治療は大きく変わっていくことが予想されます。

図1 主要サブグループのSVR12率(国内第3相臨床試験)



目的: ジェノタイプ1の日本人C型慢性肝炎患者におけるリバビリン(RBV)併用または非併用下でのハーボニーの有効性・安全性の検討

対象: 未治療または前治療のある*1ジェノタイプ1(1aおよび1b)のC型慢性肝炎患者318例(C型代償性肝硬変*2患者72例を含む)

*1: ペグインターフェロン、RBVおよびプロテアーゼ阻害剤による併用療法を含む。

*2: 肝硬変の判定基準には、肝生検またはFibroscanの結果(>12.5kPa)を用いた。

方法: 多施設共同無作為化非盲検試験。ハーボニー単独またはハーボニー(1日1回1錠)とRBV(1日2回(600,800または1,000mg/日))を12週間経口投与した。

主要評価項目: SVR12率[投与終了から12週間後のHCV RNA量が定量下限値(25IU/mL)未満を達成した患者の割合]

副次評価項目: SVR24率、薬剤耐性、血中HCV RNA動態

安全性: ハーボニーを投与した157例の21.7%(34例)に副作用が発現した。主な副作用は、そう痒症5例(3.2%)、悪心および口内炎各4例(2.5%)などであった。貧血および発疹は各2例(1.3%)に発現した。ハーボニーとRBVを併用した161例の50.3%(81例)に副作用が発現した。主な副作用は、貧血23例(14.3%)、発疹11例(6.8%)、頭痛、浮動性めまいおよびそう痒症各7例(4.3%)、悪心および倦怠感各5例(3.1%)、上腹部痛および血中ビリルビン増加各4例(2.5%)などであった。

(承認時評価資料 [国内第3相臨床試験: GS-US-337-0113])

“ソホスブビル”および
“ハーボニー”の治療効果

寺井 SOFについては、ジェノタイプ2型を対象とした国内第3相臨床試験においてSOF+RBV併用療法終了12週後のウイルス持続陰性化率(SVR12率)が、未治療例で97.6%、既治療例で94.7%、全体で96.4%でした¹⁾。

川合 経口剤としては、大変良好な成績です。

寺井 ハーボニーについては、ジェノタイプ1型の318例をハーボニー群157例、ハーボニー+RBV群161例の2群に無作為にわけて、有効性・安全性を検討する国内第3相臨床試験が実施されています。本試験のハーボニー群には既治療例が79例(50.3%)、65歳以上の高齢者が57例(36.3%)、NS5A耐性変異あり例が41例(26.1%)、代償性肝硬変あり例が40例(25.5%)、それぞれ含まれていましたが、これらいずれのサブグループにおいてもSVR12率は100%でした(図1)²⁾。

渡邊 SVR12率が100%という結果は大きなインパクトです。

五十嵐 SVR12率の高さ、特にベースラインにNS5A耐性変異がある症例でも、また代償性肝硬変を有する症例でも、SVR12率が100%であったことに驚いています。

杉谷 肝細胞が入れ替わるのに1年近く要するとされていますから、これまでのC型肝炎治療では、長期治療が必要というのが定説でした。難治性であるジェノタイプ1型の治療が1日1回1錠、わずか12週間で終わることに驚きです。

土屋 当院は肝疾患診療連携拠点病院として、患者さんやご家族からのご相談を受け付けるとともに、肝疾患診療に関する情報発信の拠点となるために肝疾患相談センターを設けています。そこで患者さんのお話を直接伺っていると、ハーボニーに寄せられた期待の大きさを実感します。

杉谷 これまでのC型肝炎治療には、副作用が強いというイメージがあるために、治療を躊躇される患者さんも少なくありません。ハーボニーの国内第3相臨床試験における主な副作用はそう痒症、悪心、口内炎などで、有害事象による投与中止例は認められていません²⁾。こうした、最新の情報を患者さんに周知し、積極的に治療に取り組んでいただくことが必要だと考えています。

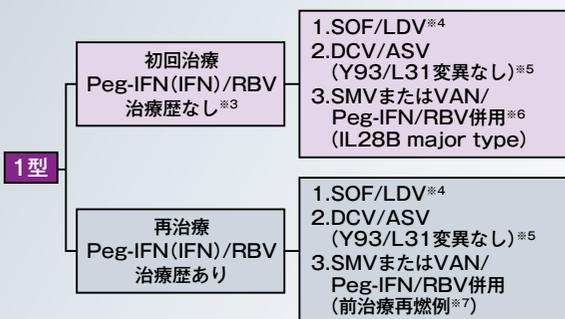
ガイドラインに基づいた
C型肝炎治療

寺井 ハーボニーの登場に伴い、日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインが改訂されました。ガイドラインではDAA製剤はどのように位置づけられているか、川合先生、ご紹介いただけますか。

川合 2015年9月に、C型肝炎治療ガイドライン(第4版)が改訂されました。本ガイドラインには資料として治療フローチャートが示されています³⁾。C型肝炎のうち、ジェノタイプ1型については、DAA製剤による治療歴がない場合は、Peg-IFN+RBV併用療法による前治療の有無にかかわらず、ハーボニーが第一選択となります(図2)³⁾。また、Peg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤の3剤併用療法による前治療の非著効例についても、ハーボニーが第一選択となります。ただし、前治療のIFNフリー療法が非著効だった症例では注意が必要です。この場合は、大学機関や専門医の先生方に一度お問い合わせをいただいた方がよろしいかと思えます。一方、ジェノタイプ2型については、DAA製剤による治療歴がなければ、前治療の有無にかかわらず、SOF+RBVが第一選択となります(図3)³⁾。代償性肝硬変に対しては、ジェノタイプ1型ではハーボニーが第一選択となり、ジェノタイプ2型ではSOF+RBVが推奨されています。

図2

C型肝炎慢性肝炎ジェノタイプ1型
(DAA治療歴なし)^{*1}^{*2}に対する
治療フローチャート
[C型肝炎治療ガイドライン(第4版)]



※1 治療法の選択においては、IFN-based therapyには発癌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。

寺井 ハーボニーを使用するにあたって、留意すべき点がありますか。

川合 ハーボニーは、推算糸球体濾過量 (eGFR) が30mL/分/1.73m²未満の症例や、透析を必要とする腎不全を合併する患者さんには禁忌となりますので⁴⁾、事前に腎機能を確認することが大切です。

五十嵐 なお、SOFとRBVの併用では、貧血が出現することがありますので、患者さんの状態を注意深く観察することが大切です。

川合 特に、高齢の患者さんでは腎機能低下や、合併症を有することがあります。ハーボニーの導入に際しては腎機能を評価するとともに、合併症や既往歴を確認しています。

また、ハーボニーの併用禁忌として、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品が挙げられています⁴⁾。なお、アミオダロンとの併用によって徐脈などの不整脈が現れるおそれがあるので、併用は可能な限り避ける必要があります⁴⁾。

寺井 心疾患を含めた既往歴の確認は必須ですね。既往の患者さんには心電図を確認することが望ましいと思います。

渡邊 併用薬については、H₂受容体拮抗薬など、自分で処方している薬剤には気づきやすいのですが、他科で処方されている薬剤は見逃す可能性があるので要注意

【使用上の注意】(抜粋)
4.高齢者への投与
 一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

だと思います。

杉谷 当院では薬剤師と連携して、患者さんが服用している他の薬剤との相互作用の有無などをチェックしています。

寺井 もう1点、DAA製剤による治療で特に注意したいのは薬剤耐性の問題です。

山際 そうですね。これまでDAA製剤を単独で使用した場合には耐性変異が生じるため、併用が行われてきましたが、併用療法でも多剤耐性変異が問題になります。SOFについていえば、NS5B領域のS282T変異が報告⁵⁾されているものの、国内第3相臨床試験では耐性変異の発現は認められず¹⁾、ハーボニーの国内第3相臨床試験でも耐性変異の発現は認められていません²⁾。

五十嵐 C型肝炎の治療を行っていくうえで、多重変異は大きな問題になります。C型肝炎治療ガイドライン(第4版)には、耐性変異の有無も考慮した治療フローチャートが示されていますので、ガイドラインを遵守し、十分注意して治療を行うことが大切だと思います³⁾。

寺井 ハーボニーは1日1回の投与で投与期間が3ヵ月と短いことから、服薬アドヒアランスは比較的良好と思われるのですが、患者さんへのしっかりとした服薬指導によってアドヒアランスを高め、治療を完遂することも大切です。

SVR 達成後の発がんリスクを見据えたC型肝炎治療

寺井 DAA製剤の登場によってHCV排除が容易になったことから、HCV排除後の発がんリスクを見据えた肝炎治療が今後の課題になると思われます。

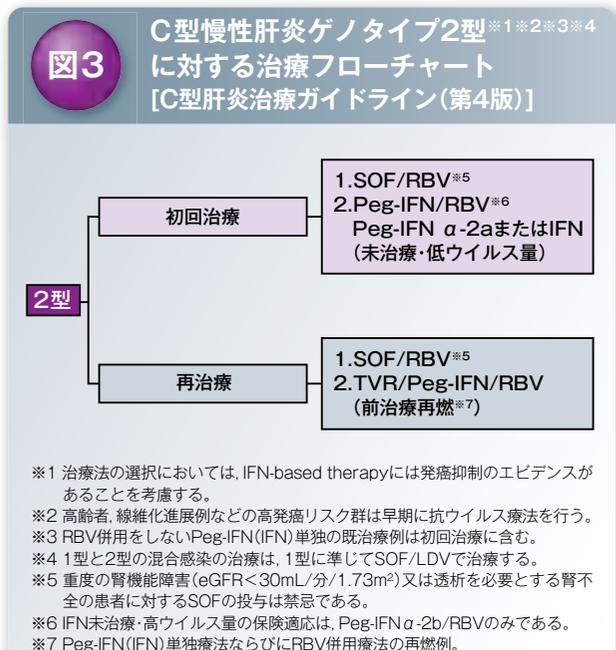
山際 IFNフリー療法によってSVRが得られた場合に、IFN療法と同程度の発がんリスク低減が得られるかは現状エビデンスがない状況のため、注意して発がんリスクを評価しながらフォローアップしていく必要があります。

杉谷 DAA製剤投与と線維化改善の関連は、今後研究が進むことを期待したい点です。

山際 線維化も含め、発がんについても、IFN療法とIFNフリー療法でどれくらい変わるのかというエビデンスが蓄積されれば、今後、発がんリスクを考慮した治療戦略を立てる上で大きな一助となりますね。

新潟県におけるC型肝炎治療の課題

寺井 新潟県内には未治療の患者さんや、かつて治療を



(日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編、C型肝炎治療ガイドライン(第4版)2015年9月; p.63)
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c

受けたもののウイルスを排除できなかった患者さんが、いまだ多数存在すると思います。土屋先生、新潟県内の現状についてはいかがでしょうか。

土屋 平成18年度の節目検診において、「現在、C型肝炎に感染している可能性が極めて高い」と判定された人は、新潟県は0.3%と、全国平均の0.6%に比べて低いのが特徴です⁶⁾。しかしながら、平成18年～平成25年における当院の肝硬変患者さん364例の成因ではHCVが最も多く、44.2%を占めていました。平成20～25年度に市町村民検診を受診された方におけるHCV陽性の割合からは、新潟県におけるHCV陽性率はおよそ0.25%と推定されますが、HCV陽性の方は4大都市に80%以上固まっているという現状です⁷⁾。

寺井 検診の結果からは感染率は比較的低いですが、検診を受けていない方など、潜在的な感染者がまだまだいる可能性は考えられますね。

土屋 今後、いかにより多くの人に検診を受けていただき、治療に結びつけていくかが重要です。新潟県では、保健所や診療協力病院による肝炎無料検査、市民検診など自治体が行う検査があります。また、人間ドック、胃カメラや手術などを施行する前の検査もあります。こうした機会を通じて、誰でも1回は必ず肝炎検査を受けていただくことが大切です。

肝炎ウイルス検査の大切さを啓発するため、厚生労働省は「知って、肝炎プロジェクト」の一環として、著名人が都道府県知事を表敬訪問して肝炎検査受診の大切さを伝える取り組みを行っています。また私たち、肝炎患相談センターでは各種啓発パンフレットを作成するとともに、肝炎コーディネーターとの連携を強化し、「受検」から「受診」、そして「受療」への流れをサポートしていく予定です。

新潟県における C型肝炎治療の医療連携

寺井 今後、C型肝炎治療をさらに促進していくために、院内連携・病病連携・病診連携など医療連携をより強化していく必要があります。C型肝炎治療の医療連携について、現状と今後の展望をお伺いします。

五十嵐 DAA製剤による治療を受けた患者さんや治療を予定している患者さんが当院を受診した契機を調べたところ、

- ①かかりつけ医や他の医療機関からの紹介
- ②検診や献血時の検査などでHCV陽性を指摘されて来院
- ③院内の他科から紹介

の3パターンがありました。当院では今後、病診連携や院内連携をさらに緊密にして、C型肝炎患者さんの受け入れに力を入れていく予定です。来院する患者さんはPeg-IFN+RBV併用療法で治療がうまくいかなかったり、IFN療法を避けていた方が多かったです。新薬登場をきっかけに、啓発活動を通じて、C型肝炎治療の重要性を浸透させたいと思っています。

渡邊 当院では、かかりつけ医の紹介だけでなく、最近ではマスコミから情報を得て患者さん自身が自発的に来院する例が増えています。

杉谷 当院は長岡市内に位置していますが、これまで受診されるC型肝炎患者さんは2/3が市外の近隣地区の方でした。しかし、DAA製剤登場後は長岡市内のかかりつけ医からの紹介が2/3を占め、意外にも耳鼻科や泌尿器科から紹介される初回投与症例が増えています。

寺井 他科を受診しながら治療に至っていない患者さん



がいらっしゃるのですね。

杉谷 そうなんです。以前、B型肝炎における病診連携について当院でかかりつけ医にアンケートしたところ、肝機能異常を認めなければ紹介しないとの回答が多かったのですが、これはC型肝炎にも当てはまるのではないかと考えています。診療所や他科を受診しているC型肝炎患者さんの中には、肝機能異常が認められず専門医に紹介されていない方も存在すると思います。当院では、検査科に協力してもらい、院内の他科を受診している未治療のC型肝炎患者さんを掘り起こす取り組みを考えています。

寺井 急速にC型肝炎の治療が進歩した今、かかりつけ医の先生方や患者さんの治療への意識を高める好機といえますが、より多くの患者さんが治療に前向きに取り組むためには、医療費助成もひとつの要因になるかと思えます。土屋先生、新潟県における医療費助成制度についてご紹介ください。

土屋 医療費助成制度は、IFN療法のほか、IFNフリー療法についても利用することができ、収入に応じて月1～2万円の治療費で治療を受けられます。なお、IFNフリー治療に対する医療費助成は現在のところは初回1回のみです。

また、遠隔地から通院される患者さんに対する通院費助成制度もあります。さらに、新潟県や新潟市が実施する肝炎ウイルス検診、市町村の健康増進事業による肝炎ウイルス検診、新潟県の協力病院で行う肝炎ウイルス検査で、B型またはC型肝炎が見つかった方が、初回精密検査や年2回の精密検査を受ける際の医療費を助成する重症化予防推進事業もあります。これらの助成制度を利用し、ぜひ一人でも多くの患者さんを治療に結びつけていただき、新潟県をウイルス性肝炎が全国で最も少ない県にしていきたいと考えています。

肝炎検査、専門医、助成制度など、様々な情報を新潟大学医歯学総合病院 肝疾患相談センターでは発信していますので、ぜひホームページをご覧くださいと思います。

寺井 こうした制度もしっかり周知していく必要がありますね。

土屋 行政、検診施設、企業、かかりつけ医、専門医、コーディネーターなどが、「チーム新潟」として連携していくことが大切だと思います。

寺井 本日の先生方の討論を通して、新たに登場したDAA製剤治療を踏まえ、今後どのようにC型肝炎治療を行っていくべきか、具体的にイメージすることができました。本日はありがとうございました。

<References>

1. ソバルディ承認時評価資料
(国内第3相臨床試験:GS-US-334-0118)
2. ハーボニー承認時評価資料
(国内第3相臨床試験:GS-US-337-0113)
3. 日本肝臓学会, 肝炎診療ガイドライン作成委員会編.C型肝炎治療ガイドライン(第4版), 2015年9月
4. ハーボニー配合錠添付文書(2015年6月作成)
5. ソバルディ社内資料(耐性発現に関する試験:PC-334-2010)
6. 厚生労働省.平成18年度肝炎ウイルス検診等の実績について
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1003-1.html>)
7. 政府統計の総合窓口(e-Stat). 地域保健・健康増進事業報告
(地域保健・老人保健事業報告)
(<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001030884>)

