

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ASV	Asunaprevir	アスナプレビル
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	Daclatasvir	ダクラタスビル
GLE/PIB	Glecaprevir/pibrentasvir	グレカプレビル水和物 / ピブレンタスビル
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
LDV	Ledipasvir	レジパスビル
NS3/4A	Nonstructural protein 3/NS4A	非構造たん白質 3/4A
NS5A	Nonstructural protein 5A	非構造たん白質 5A
OBV/PTV/r	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル
pegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
RBV	Ribavirin	リバビリン
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効

2.2 緒言

C型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染は、世界的な医療上の問題となっており、その感染患者数は世界中で1億7千万人超、本邦では150–200万人と推定されている¹。6種類の主なジェノタイプ（以下「GT」）が確認されており、本邦のHCV感染患者の推定70%がHCV GT1（主に1b）、約30%がGT2、約2%が他のGTs（3, 4, 5又は6）に感染している^{2,6}。約70%のHCV感染患者で慢性化し、炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する¹。HCV治療の成功が肝硬変への疾患進行、並びに肝細胞癌発生のリスクを大幅に低減することが明らかにされてきている^{7,8}。

過去10年間、HCVの複製を直接阻害する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）が開発されたことにより、HCV治療は劇的な変化を遂げた。本邦では、HCV GT1の治療に対して、ダクラタスビル（以下「DCV」）＋アスナプレビル（以下「ASV」）、ソホスブビル（以下「SOF」）／レジパスビル（以下「LDV」）、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）、エルバスビル＋グラゾプレビル及びDCV/ASV／ベクラブビル等のDAAの併用療法がインターフェロン（以下「IFN」）フリー療法として承認されている。HCV GT2の治療には、SOF＋リバビリン（以下「RBV」）、並びにOBV/PTV/r＋RBVの併用療法のみがIFNフリー療法として承認されている。これらのIFNフリー療法は従来のIFN療法に比べて、有効性と安全性の大幅な向上が認められている。しかしながら、医師が適切な治療レジメンを選択するにあたって、HCV前治療、HCVジェノタイプやサブタイプ、治療抵抗性の可能性又は肝硬変や腎機能障害の有無やステージ等について事前に考慮する必要がある。また、HCV薬剤耐性変異を有するHCV感染患者を含むDAA治療不成功例に対する治療法は十分に確立されていない。更に、HCV GT2のIFNフリー療法では安全性及び忍容性に懸念があるRBVの併用が必要であるため、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者、貧血又は重度心疾患を有する患者に対して安全に投与できる治療法は確立されていない。一方、HCV GT3–GT6に対しては、IFN療法が未だ適用されており、その治療効果は不良であるだけでなく^{9–11}、安全性の観点から、高齢者、精神神経疾患、自己免疫疾患及び血球減少症を含む多くの患者で使用が制限されている^{12,13}。そのため、DAA治療不成功例も含め、HCV GT1及びGT2だけでなく、それ以外のHCV GT感染患者を高い持続性ウイルス学的著効（SVR）率で治療できるIFN及びRBVフリーの汎遺伝子型療法での治療が求められている。

グレカプレビル水和物（以下「GLE」）／ピブレンタスビル（以下「PIB」）は、2種類のDAAを固定用量で配合したHCV治療薬として開発されている。GLEはHCV非構造たん白質3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤（以下「PI」）、PIBは非構造たん白質5A（以下「NS5A」）阻害剤であり、いずれも*in vitro*試験でHCV GT1–GT6に対して強力な抗ウイルス活性を有し（汎遺伝子型）、薬剤耐性を獲得しにくいことを示している。なお、GLEは第一世代のDAAのPI曝露後に発現するR155K、D168A及びD168V等の主要なアミノ酸変異に対して活性を有し、PIBは、第一世代NS5A阻害剤（OBV、DCV及びLDV）に対する耐性を示す主要なアミノ酸変異（31位及び93位等）に対して活性を有する。GLE/PIB配合錠は100 mgのGLE及

び 40 mg の PIB からなるフィルムコーティングした錠剤であり、1 日 1 回 3 錠（GLE 300 mg/PIB 120 mg）投与される。

健康成人を対象とした 2 つの第 I 相薬物動態試験（M-066 試験及び M-432 試験）において、GLE 及び PIB 反復併用投与後の GLE 及び PIB の曝露量は白人と日本人被験者で同程度であり、安全性及び忍容性も民族差は認められなかった。また、以下に示す患者集団を対象に海外にて実施された第 II 相試験（M14-867 試験、M14-868 試験及び M15-410 試験）において、1 日 1 回 GLE 300 mg + PIB 120 mg の投与で高い有効性と安全性が示された。

1. HCV GT1 から GT6 に感染した未治療、pegIFN + RBV 既治療の非肝硬変例
2. HCV GT1 又は GT3 の代償性肝硬変例
3. HCV GT1 の PI、NS5A 阻害剤又は PI + NS5A 阻害剤治療不成功例

これらの試験結果に基づき、2 つの国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）を実施し、幅広い日本人患者集団における GLE/PIB の汎遺伝子型での有効性を評価した。また、海外第 III 相試験（M13-583 試験）では HCV GT4-GT6 を対象に GLE/PIB の有効性及び安全性を評価した。これらの試験の結果、HCV GT1-GT6 の C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者、DAA 既治療、又は重度の腎機能障害を有する C 型慢性肝炎患者又は代償性肝硬変患者に対し、本剤の高い有効性及び安全性が示されたことから、製造販売承認申請を行うこととした。

【効能及び効果】

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

【用法又は用量】

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型慢性肝炎の場合

通常、成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 8 週間とする。なお、C 型慢性肝炎に対する前治療歴に応じて投与期間は 12 週間とすることができる。

- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）の C 型代償性肝硬変の場合
- セログループ 1（ジェノタイプ 1）又はセログループ 2（ジェノタイプ 2）のいずれにも該当しない C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の場合

通常、成人には 1 回 3 錠（グレカプレビルとして 300 mg 及びピブレンタスビルとして 120 mg）を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与期間は 12 週間とする。

参考文献

1. 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 5.2 版) 2016.
2. Kobayashi M, Kumada H, Chayama K, et al. Prevalence of HCV genotype among patients with chronic liver diseases in the Tokyo metropolitan area. *J Gastroenterol* 1994;29(5):583-7.
3. Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. *J Hepatol Res* 2003;25(4):409-14.
4. Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, et al. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect* 2014;142(12):2624-8.
5. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. *J Gastroenterol* 1999;34(4):505-9.
6. Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. *J Gastroenterol* 1996;31(6):801-5.
7. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52(5):652-7.
8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(6):509-16.
9. Di Martino V, Ricou C, Cervoni JP et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011;54:789-800.
10. de Galocsy C1, Kaufman L, Tomasovic S et al. Hepatitis C genotype 4 response rate to pegylated interferon and ribavirin treatment in Belgium is similar to genotype 1. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(2):229-34.
11. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Can J Gastroenterol* 2013;27(1): e8-e12.
12. ペガシス® 添付文書 2015 年 3 月改訂 (第 18 版)
13. ペグイントロン® 添付文書 2016 年 1 月改訂 (第 14 版)