

## 肝炎治療特別促進事業における新たな取扱い案について

### 1. 経緯

- 肝炎治療特別促進事業（医療費助成）においては、これまで、C型非代償性肝硬変に対する効能・効果を有するインターフェロンフリー治療薬がないことから、C型非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療を対象とはしていなかった。
- エプクルーサ®配合錠（ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠）は、①前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変、及び②C型非代償性肝硬変に対して効能・効果を有するインターフェロンフリー治療薬であり、本年1月に薬事承認され、また、2月20日に中央社会保険医療協議会において審議され、2月26日に薬価収載の予定となっている。
- これを受けて、今般、肝炎治療特別促進事業において、エプクルーサ配合錠による、①前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー再治療、及び②C型非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療を対象治療とすること等、新たな取扱いを定めることとしている。

### 2. 新たな取扱い等に係る項目

#### <インターフェロンフリー再治療関係>

- 前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するエプクルーサ配合錠による再治療について（後記5.(1)）
- 「インターフェロンフリー治療（再治療）に対する意見書」の取扱いについて（後記5.(2)） ※ インターフェロンフリー再治療全般における取扱い

#### <C型非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療関係>

- C型非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療（エプクルーサ配合錠による治療）について（後記6.）
- 対象治療となるC型非代償性肝硬変の具体的範囲（後記6.(1)）
- 診断書の取扱い（後記6.(2)）
- 助成回数（後記6.(3)）
- 助成期間の延長（後記6.(4)）

### 3. エプクルーサ®配合錠（ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠）の概要

※ エプクルーサ®配合錠添付文書による。

#### 【効能・効果】

- 前治療歴を有する 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
- C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 効能・効果共通

本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。

- ・ 前治療歴を有する 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

国内臨床試験は、NS5A 阻害剤、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は NS5B ポリメラーゼ阻害剤の前治療歴を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。

#### 【用法・用量】

- 前治療歴を有する 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、通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400mg 及びベルパタスビルとして 100mg）を 24 週間経口投与する。
- C 型非代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善  
通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（ソホスブビルとして 400mg 及びベルパタスビルとして 100mg）を 12 週間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 肝予備能、臨床症状等を観察し、適切な用法・用量を選択すること。
- ・ 本剤と併用するリバビリンの投与量は、リバビリンの添付文書に定められた用法・用量に従うこと。  
併用にあたっては、投与開始前にヘモグロビン量が 12g/dL 以上であることを確認すること。  
また、投与中にリバビリンの用量調節や投与中止を必要とする副作用が発現した場合には、リバビリンの添付文書を参照すること。
- ・ 本剤は、有効成分としてソホスブビル及びベルパタスビルを含有した配合錠である。本剤の有効成分であるソホスブビルを含む製剤と併用しないこと。

#### 【警告】

- 本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与すること。

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) 又は透析を必要とする腎不全の患者
- 次の薬剤を投与中の患者 : カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、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

#### 4. 肝炎治療特別促進事業における現行の対象患者の認定基準

- 「肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱い」（平成 20 年 3 月 31 日健疾発第 0331003 号）（抄）

##### （別添 1）認定基準

##### 2. C型慢性肝疾患

##### （3）インターフェロンフリー治療について

HCV-RNA 陽性の C 型慢性肝炎又は Child-Pugh 分類 A の C 型代償性肝硬変で、インターフェロンを含まない抗ウイルス治療を行う予定、又は実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。

※ 1 上記については、原則 1 回のみ助成とする。ただし、インターフェロンフリー治療歴のある者については、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医によって他のインターフェロンフリー治療薬を用いた再治療を行うことが適切であると判断される場合に限り、改めて助成の対象とすることができる。なお、2.（1）及び 2.（2）に係る治療歴の有無を問わない。

※ 2 上記については、初回治療の場合、原則として日本肝臓学会肝臓専門医が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成すること。ただし、自治体の実情に応じて、各都道府県が適当と定める医師が作成してもよい。

※ 3 上記については、再治療の場合、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医の判断を踏まえた上で、原則として日本肝臓学会肝臓専門医又は自治体の実情に応じて各都道府県が適当と定める医師が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成すること。

##### （別添 2）助成期間の延長に係る取扱い

1. 例外的に助成期間の延長を認める場合は、下記によるものとする。ただし、少量長期投与については、対象としない。
- （3）副作用による休薬等、本人に帰責性のない事由による治療休止期間がある場合、上記の（1）または（2）とは別に、最大 2 か月を限度とする期間延長を認めること。ただし、再治療（再投与）及びインターフェロンフリー治療については、対象としない。

## 5. C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー再治療について

(1) 前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するエプクルーサ配合錠（ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠）による再治療について

- 前治療歴のあるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対するエプクルーサ配合錠による再治療については、高い抗ウイルス効果を示しており、本事業の対象治療とする。

※ リバビリンとの併用によるエプクルーサ配合錠の24週間治療の成績

- ・ リバビリンとの併用におけるエプクルーサ配合錠の24週間治療のSVR12率（治療終了12週間時点のウイルス排除率）は96.7%（58/60例）であり、年齢、性別、肝硬変の有無等は影響しなかった（国内第3相試験結果）。
- ・ 主な副作用は貧血（21.7%）、倦怠感（5.0%）、そう痒症（3.3%）であり、治療中止は3%（2/60例）であった（国内第3相試験結果）。

(2) 「インターフェロンフリー治療（再治療）に対する意見書」の取扱いについて

※ インターフェロンフリー再治療全般における取扱い

- インターフェロンフリー治療歴のある者に対するインターフェロンフリー再治療については、対象患者の認定基準（前記4.の別添1の2.（3）の※1）により、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医によって他のインターフェロンフリー治療薬を用いた再治療を行うことが適切であると判断され、その旨の意見書が提出された場合に、本事業の対象治療としている。
- インターフェロンフリー治療不成功例に対するマヴィレット（グレカプレビル/ピブレンタスビル）、エプクルーサ等の治療は良好な抗ウイルス効果が期待されるが、P32欠失等の変異がウイルス排除に影響を与えることから、再度のインターフェロンフリー治療を行う前には、薬剤耐性変異の測定を行い、その結果等を踏まえて治療の適応を判断することが適切と考えられる。

※ 研究班でのインターフェロンフリー治療不成功例（ジェノタイプ1b型）についての解析結果（泉委員提出資料）

- ・ インターフェロンフリー治療不成功による耐性変異の頻度は、治療回数と共に増加した。
- ・ P32欠失（P32del）例に対するマヴィレット治療の成績は、5例中4例が不成功となり、A92K変異もウイルス排除に影響する可能性があった。
- ・ P32欠失症例に対するリバビリンとの併用によるエプクルーサ配合錠の治療では5例中4例

がSVR12を達成した（国内第3相試験）。

- このため、インターフェロンフリー治療歴のある者について、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医が薬剤耐性変異の状況等を基に再治療を行うことが適切であると判断した旨の意見書については、引き続き提出を求めることとする。

## 6. C型非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療について

- C型非代償性肝硬変（Child-Pugh分類B及びC）に対するインターフェロンフリー治療（エプクルーサ配合錠による治療）については、高い抗ウイルス効果を示しており、本事業の対象治療とする。

※ C型非代償性肝硬変におけるエプクルーサ配合錠の12週間治療の成績（国内第3相試験結果）

- ・ SVR12率：92.2%（47/51例）
- ・ 主な副作用：発疹（3.9%）、頭痛（2.0%）
- ・ SVR12を達成した47例のうち、11例（23%）においてChild-Pugh分類の改善が得られた。一方、不変は35例（75%）、悪化は1例（2%）であった。
- ・ ただし、肝がん合併例の組入れや、前治療歴を有する症例の組入れはない。  
（参考）前治療歴を有するC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変のリバビリンとの併用によるエプクルーサ配合錠のSVR12率は、12週間投与で82%（47/57例）、24週間投与で97%（58/60例）であった。

- また、C型非代償性肝硬変（Child-Pugh分類B及びC）に対するインターフェロンフリー治療（エプクルーサ配合錠による治療）について、本事業の対象治療とするに当たっては、具体的に次のように取り扱うこととする。

### (1) 対象治療となるC型非代償性肝硬変の具体的範囲

- ① ウイルス血症の改善を目的とした治療であり、「効能・効果」にもあるとおり、HCV-RNA陽性の者を対象とする。
- ② 前治療歴を有する者については、「効能・効果」でC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変に対して効能・効果を有するとされているものであるため、前治療歴を有するC型非代償性肝硬変の場合は対象としない。
- ③ 肝がんの合併のある場合については、ウイルス排除により肝がんの根治的な治療が行える程度までChild-Pugh分類の改善が得られるとの知見が十分ではないため、対象としない。

### (2) 診断書の取扱い

申請に当たっては、他のインターフェロンフリー治療の初回治療の場合と同様に、

- ①原則として日本肝臓学会肝臓専門医が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成すること、
- ②ただし、自治体の実情に応じて、各都道府県が適当と定める

医師が作成してもよいこととする。

(3) 助成回数

助成回数は、対象治療がエプクルーサ配合錠のみであり、1回のみとする。

(4) 助成期間の延長

他のインターフェロンフリー治療の場合と同様に、助成期間の延長は行わないものとする。