

# やくほう紙

第77号 <2月発行>  
2018年(平成30年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 神山 裕一

## マヴィレット®配合錠 —抗ウイルス化学療法剤—

### はじめに

C型肝炎はフラビウイルス科に属するRNAウイルス(HCV)による感染症であり、WHOによるとキャリア人口は世界で約7100万人存在すると見積もられています。感染患者中15-45%においては無治療であっても約6か月の間に自然排泄・軽快されることが知られていますが、一方で55-85%では慢性HCV感染となり、約20年で15-30%の患者が肝硬変に至ることから、健康上の大きな問題の一つであると認識されています<sup>1)</sup>。その感染経路は輸血や針刺しに基づく血液感染が最も多く<sup>1)</sup>、わが国においては汚染された血液製剤の投与による薬害患者が知られています<sup>2)</sup>。このような血液製剤による感染リスクは現在では大きく減少しているものの、慢性C型肝炎では無症状期間が数十年に及ぶこともあり、潜在的なキャリアが存在することを忘れてはなりません。その他の感染経路としては

性的接触や母子垂直感染があげられますが、その頻度はB型肝炎に比べてはるかに少ないとされています<sup>1)</sup>。また、若年者においては刺青やボディピアスも注意が必要な感染経路になります<sup>3)</sup>。

一般にC型肝炎の治療効果は血液中のHCV量を測定し、HCV RNAの持続陰性化(SVR, <15U/mL)を評価します。1992年以降、ペグインターフェロン(Peg-IFN)やリバビリン(RBV)の登場により、SVR率は40-50%に及びました。続いて2011年に初のDirect-Acting Antiviral(DAA)であるテラプレビルが登場すると、Peg-IFNとRBVとの併用により、SVR率は70%へと向上しました<sup>4)</sup>。その後、新たな標的因子を阻害するDAAが開発され(表1)、現在ではPeg-IFNやRBVを必要としないDAA経口薬療法へと変化しつつあります。治療期間も8-12週間に短縮され、SVR率が90%を超える治療成績が期待されています<sup>4)</sup>。

### C型肝炎

#### ○疫学/分子生物学

HCVはその遺伝子約9.6 Kb中に約3000アミノ酸残基の複合タンパク質をコードしてお

表1 代表的なDAAs

分類	標的因子	化合物名	適応HCVジェノタイプ	商品名	商品使用上の条件		
プロテアーゼ阻害剤	NS3/4A	アスナプレビル	GT 1	スンペブラ ジメンシー <sup>注1)</sup>	ダクラタシルと併用すること 合剤		
		テラプレビル シメプレビル パニプレビル	GT 1, 2 GT 1 GT 1	テラビック ソプリアード パニヘップ	販売中止 ペグインターフェロン、リバビリンと併用すること 販売中止		
	NS3/4A	パリタプレビル グラゾプレビル グレカプレビル	GT 1, 2 GT 1 バンジェノ型	ヴィキラックス <sup>注2)</sup> グラジナ マヴィレット <sup>注3)</sup>	合剤、GT2患者への投与の際はリバビリンと併用すること エルバスビルと併用すること 合剤		
		NS5A阻害剤	NS5A	ダクラタシル	GT 1	ダクインザ ジメンシー <sup>注1)</sup>	アスナプレビルと併用すること 合剤
				レジバシビル	GT 1	ハーボニー <sup>注4)</sup>	合剤
	オムビタシル エルバスビル			GT 1, 2 GT 1	ヴィキラックス <sup>注2)</sup> エレルサ	合剤、GT2患者への投与の際はリバビリンと併用すること グラゾプレビルと併用すること	
	ビプレントスビル			バンジェノ型	マヴィレット <sup>注3)</sup>	合剤	
核酸型NS5B ポリメラーゼ阻害剤	NS5B	ソホスブビル	GT 2, GT 1-2に 該当しない場合 GT 1	ソバルディ	リバビリンと併用すること 合剤		
非核酸型NS5B ポリメラーゼ阻害剤		NS5B	ベクラプリル	GT 1	ジメンシー <sup>注1)</sup>	合剤	

注1) アスナプレビル、ダクラタシル、ベクラプリルの合剤です。  
注2) パリタプレビル、オムビタシル、リトナビル合剤です。  
注3) グレカプレビル、ビプレントスビルの合剤です。  
注4) ソホスブビルとレジバシビルの合剤です。

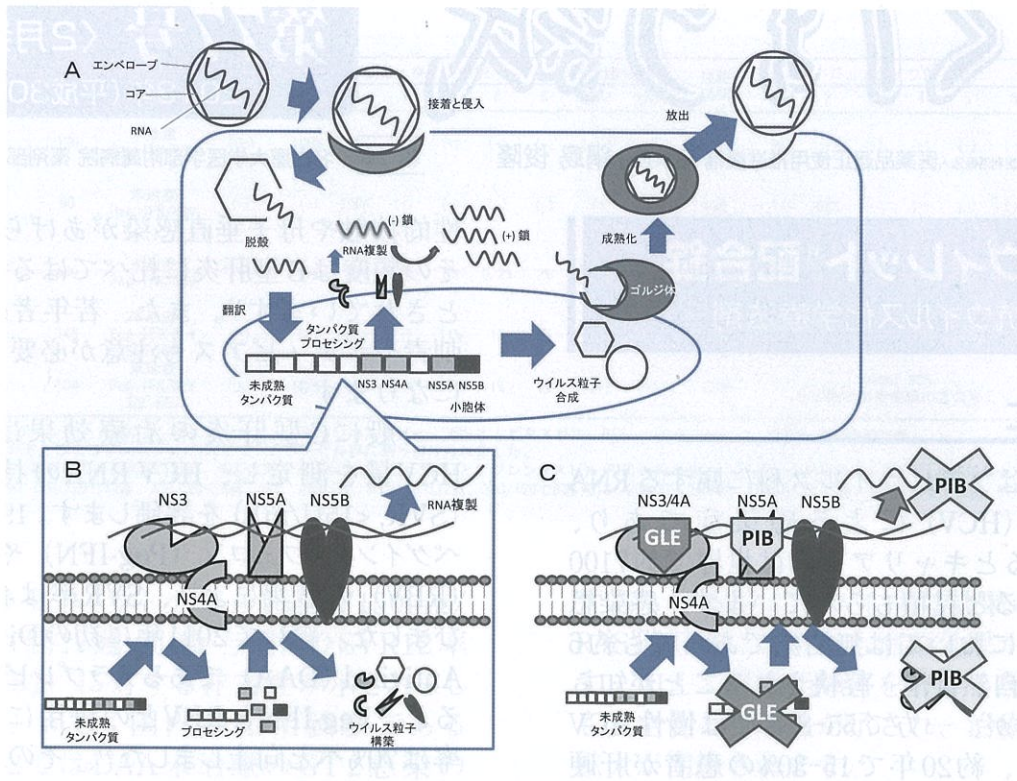


図1 A: ウイルスのライフサイクルを示します。HCVはエンベロープを介してヒト細胞に侵入し、RNAを放出します。RNAはヒトタンパク質を介して翻訳され、その後RNAの増殖とウイルス粒子が合成されます。この過程を経て成熟したウイルスが細胞外へ放出され、新たな細胞で再びライフサイクルを繰り返します。  
 B: Direct-acting antiviral (DAA) の標的となるウイルスタンパク質を示します。非構成タンパク質NS3/4Aは未成熟タンパク質を分断、成熟する過程でウイルスに必須のタンパク質です。NS5AはRNAの合成やウイルスタンパク質の構築に必須のタンパク質です。NS5BはRNAポリメラーゼでRNAの複製に必須のタンパク質です。  
 C: グレカプレビル (GLE) とピブレンタスビル (PIB) の作用機序を示します。GLEはNS3/4Aの阻害を通じて未成熟タンパク質のプロセッシングを阻害します。PIBはNS5Aの阻害を通じてRNAの合成やウイルスタンパク質の成熟化を阻害します。

り、これは宿主もしくはウイルスのタンパク質分解酵素により分断成熟化され、少なくとも10個のウイルスタンパク質が生じます (図1 A)。DAAsはウイルス本体の構成成分ではなく、ウイルスが成熟するのに必要な非構成タンパク質 (NS) であるNS3/4A (プロテアーゼ複合体)、NS5A (増幅成熟因子)、NS5B (RNAポリメラーゼ) を主な標的因子とした薬剤です (図1 B, C) <sup>5)</sup>。

また、HCVには大きく分けて6種類の遺伝子型 (ジェノタイプ; GT) 1~6型が存在し、欧米においてはGT 1aと1bが約50%と約半数を占め、次いでGT 3が25%、GT 4が20%と続きGT 2、5、6は稀と報告されています<sup>5)</sup>。DAAsの治療効果はジェノタイプに特異的なため、治療方法を選択する上でウイルスジェノタイプの同定が行われることがあります<sup>5)</sup>。またHCVのRNAポリメラーゼは校正する能力を持たないため、HCV遺伝子は変異を生じやすく、DAAsの標的因子に薬剤耐性変異 (RAS) を生じるとDAAsによる治療が困難

になります<sup>5)6)</sup>。このため単剤での治療は行わず、定期的にHCV遺伝子量と変異を評価する必要があります。

### ○薬物療法

C型肝炎治療の目的はHCVを除去し、長期的にSVRを検出限界以下に保ってウイルス血症を改善することにあります<sup>1)</sup>。一方でSVRが得られた症例であっても、治療開始以前の肝臓の線維化がウイルス除去後も肝がん発症のリスクとして残るため、長期的なフォローアップに対する患者さんの理解が不可欠となります<sup>4)</sup>。

DAAsの治療レジメンの選択は、前治療歴、治療期間、副作用、腎機能、肝線維化などを参考にして行われます (表2)<sup>4)7)</sup>。前述の通り、治療開始前のRASはDAAsの治療効果に影響を与えます。一般的に注意を払うべきRASとして、NS3では80番目のアミノ酸Q (Q80)、R155、A156、D168の変異が、NS5AではY93、M28、L31の変異が報告されており、特に、

表2 本邦で使用可能なDAA's based therapyの初回治療レジメン

ジェノタイプ	代償性肝硬変	推奨レジメン	治療期間
GT 1a	(-)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 8週間
		エルバスビル50mg/グラゾプレビル100mg <sup>※1</sup>	1日1回 12週間
		レジバスビル90mg/ソホスプレビル400mg	1日1回 12週間
		オムビタスビル25mg/バリタプレビル150mg/リトナビル100mg	1日1回 12週間
		アスナプレビル200mg/ダクラタスビル30mg/ペクラピビル75mg	1日2回 12週間
	(+)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
		エルバスビル50mg/グラゾプレビル100mg <sup>※1</sup>	1日1回 12週間
		レジバスビル90mg/ソホスプレビル400mg	1日1回 12週間
		オムビタスビル25mg/バリタプレビル150mg/リトナビル100mg	1日1回 12週間
		アスナプレビル200mg/ダクラタスビル30mg/ペクラピビル75mg	1日2回 12週間
GT 1b	(-)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 8週間
		エルバスビル50mg/グラゾプレビル100mg <sup>※1</sup>	1日1回 12週間
		レジバスビル90mg/ソホスプレビル400mg	1日1回 12週間
		オムビタスビル25mg/バリタプレビル150mg/リトナビル100mg	1日1回 12週間
		アスナプレビル200mg/ダクラタスビル30mg/ペクラピビル75mg	1日2回 12週間
	(+)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
		エルバスビル50mg/グラゾプレビル100mg <sup>※1</sup>	1日1回 12週間
		レジバスビル90mg/ソホスプレビル400mg	1日1回 12週間
		オムビタスビル25mg/バリタプレビル150mg/リトナビル100mg	1日1回 12週間
		アスナプレビル200mg/ダクラタスビル30mg/ペクラピビル75mg	1日2回 12週間
GT 2	(-)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 8週間
		ソホスプレビル400mg/リバビリン	1日1回 12週間
	(+)	オムビタスビル25mg/バリタプレビル150mg/リトナビル100mg/リバビリン	1日1回 16週間
		グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
GT 3	(±)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
		ソホスプレビル400mg/リバビリン	1日1回 24週間
GT 4	(±)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
		ソホスプレビル400mg/リバビリン	1日1回 24週間
GT 5, 6	(±)	グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル 120mg	1日1回 12週間
		ソホスプレビル400mg/リバビリン	1日1回 24週間

注1 NS5AI-RASがない上で使用します。

NS3標的薬ではQ80K、NS5A標的薬ではY93Hの変異が治療効果に大きく影響することが報告されています<sup>6)</sup>。

新たな治療薬の登場により国内外のガイドラインの改訂が頻繁に行われていますので、検査や薬物治療につきましては日本肝臓学会<sup>4)</sup>やAASLD/IDSA<sup>7)</sup>などの最新の情報をご参照ください。

## マヴィレット®配合錠

マヴィレット®配合錠は、HCV GT1~6型に対して強力な抗ウイルス活性を有するパンジェノ型<sup>※1</sup>で、ウイルスの耐性変異に影響を与えにくい抗ウイルス化学療法剤として2017年9月に承認されました。マヴィレット®配合錠1錠には、グレカプレビル (GLE) 100mg、ピブレンタスビル (PIB) 40mg が含有されます<sup>8)</sup>。

### ○作用機序 (図1 C)

GLEは、HCV遺伝子から翻訳される未成熟タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須なNS3/4Aプロテアーゼを阻害するパンジェノ型のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤で、既存のNS3阻害剤曝露後に発現するR155K、D168A/VにRASを有する耐性株にも活性を示します。PIBはウイルス複製に必須なNS5Aを阻害するパンジェノ型のNS5A阻害剤で、既存のNS5A阻害剤曝露後に発現するL31M、Y93HにRASを有する耐性株に

も活性を示します<sup>8) 9)</sup>。

### ○用法用量

GT1または2 HCVによるC型慢性肝炎の場合、成人には1回3錠 (GLE 300mg及びPIB 120mg) を1日1回、食後に経口投与します。投与期間は8週間になりますが、前治療歴に応じて12週間まで投与できます。また、GT1または2 HCVによるC型代償性<sup>※2</sup>肝硬変の場合は同様の投与量で投与期間が12週間になります。その他のGTのHCVによるC型慢性肝炎の場合、代償性肝硬変の有無にかかわらず、成人では1回3錠を1日1回、食後に投与し、投与期間は12週間になります<sup>8)</sup>。

### ○薬物動態

マヴィレット®配合錠は空腹時投与よりも食後投与のほうがバイオアビリティを良好に保ちます。

GLEとPIBの蛋白結合率はそれぞれ97.5%と>99.9%でした。主な排泄経路は胆汁・糞中で、GLEとPIBの回収率はそれぞれ92.1%、96.6%で、尿中からは検出されませんでした。腎機能障害患者ではGLEとPIBで同程度のAUC上昇が認められ、軽度 (eGFR: 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度 (eGFR: 30-59)、重度 (eGFR 15-29)、末期 (eGFR < 15) でそれぞれ約1.1倍、1.3倍、1.5倍、1.6倍でした<sup>8)</sup>。薬物代謝酵素やトランスポーターとの相互作用では、GLEは副次的にCYP3A4の代謝を受け、PIBは代謝されないことが確認されています。また、GLEとPIBはいずれもP糖タンパク、トランスポーターであるBCRP、OATP1B1/1B3の阻害剤であることも確認されています。このため、リファンピシン、アトルバスタチンカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩を投与中の患者では投与禁忌となります。

### ○臨床成績 (表3)

国内第III相試験CERTAIN-1サブ試験1はDAA未治療のGT1感染の慢性肝炎患者129例にGLE/PIB 300mg/120mgが1日1回8週間投与され、SVR12率<sup>※3</sup>は99.2% (128/129) を達成し、比較対象群であるオムビタスビル/

※1 パンジェノ型: GTの枠にとらわれず広く全般に有効であることを表します。

※2 代償性: 線維化や肝硬変を起こしているが機能を失っていない状態を表します。

※3 SVR12率: 治療開始後12週目に評価したHCV RNA量が<15U/mL以下の比率を指します。

表3 主な臨床試験成績

試験名	患者ベースライン			ジェノタイプ内訳						治療前RAS		治療期間	ジェノタイプ別 SVR						比較レジメン
	患者人数	治療歴	肝硬変	1	2	3	4	5	6	NS3	NS5A		1	2	3	4	5	6	
CERTAIN-I サブ試験1	129	未治療 Peg-IFN/RBV	(±)	100%	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) <sup>注1)</sup>	(+) <sup>注1)</sup>	8-12週	99%	(-)	(-)	(-)	(-)	OBV/PTV/ リトナビル SVR 100%	
CERTAIN-II	90	未治療 Peg-IFN/RBV	(-)	(-)	100%	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	8週	(-)	98%	(-)	(-)	(-)	SOF/RBV 93.5%	
SURVEYOR-I, II <sup>注2)</sup>	449	未治療 Peg-IFN/RBV	(-)	25%	29%	39%	5%	0.2%	2%	(+)	(+)	8-12週	97- 100%	96- 100%	83- 94%	100%	100%	100%	(-)
EXPEDITION-I	146	未治療 Peg-IFN/RBV SOF/RBV	(+)	60%	23%	(-)	11%	1%	5%	(+)	(+)	12週	99%	100%	(-)	100%	100%	(-)	
EXPEDITION-IV	104	未治療 Peg-IFN/RBV SOF/RBV	(±)	52%	16%	11%	19%	1%	1%	(+)	(+)	12週	Total 98% (各GT毎の治療成績の言及無し)						(-)

略語 Peg-IFN: ペグインターフェロン、RBV: リバビリン、SOF: ソホスビル、OBV: オムビタスビル、PTV: パリタプレビル、SVR率: 持続陰性化率

注1) Y93に変異がある場合はグレカプレビル/ビブレンタスビル群に割り付けられました。

注2) 投与量と投与期間を定める試験のため、各GTに対するグレカプレビル(GLE)とビブレンタスビル(PIB)の投与量(GLE/PIB)と投与期間を以下とし、SVR12率を評価しています。  
GT1: 200/40, 200/120で12週、300/120で8週 GT2: 200/120, 300/120で12週、300/120で8週 GT3: 200/40, 200/120, 300/120で12週、300/120で8-12週 GT4-6: 300/120で12週

パリタプレビル/リトナビル25mg/150mg/100mg 1日1回12週間投与群のSVR12率100% (52/52) に対する非劣性が示されました<sup>8)</sup>。また、同じく国内第III相試験であるCERTAIN-2ではDAA未治療のGT2感染の慢性肝炎患者90人にGLE/PIB 300mg/120mgが1日1回8週間投与され、SVR12率は97.8% (88/90) を達成し、比較対象群であるソホスビル400mg 1日1回投与+リバビリン600-1000mg/日1日2回投与を12週間投与した群のSVR12率93.5% (43/46) に対する非劣性が示されました<sup>8)</sup>。

海外では第II相臨床試験SURVEYOR-I, II試験が、GT1-6のHCVに感染した、代償性肝硬変のない449例を対象に8-12週間の治療期間で行われました。対象HCVはRAS獲得株を含むGT1-6で、SVR12率はそれぞれ、GT1で97-100%、GT2で96-100%、GT3で83-97%、GT4-6で100%と報告されています<sup>10)</sup>。同じく第III相試験EXPEDITION-1では代償性肝硬変を有する146例を対象に、RAS獲得株を含むGT1、2、4、5、6いずれのHCVに対してもSVR12率は98-100%を示しました<sup>11)</sup>。また、重度の腎機能障害患者104例を対象とした臨床試験では、RAS獲得株を含むGT1-6が対象となりましたが、全体のSVR率は98%を達成したと報告されています<sup>12)</sup>。これらの成績から、GLE/PIBは代償性肝硬変によら

ずあらゆるジェノタイプに効果が期待され、RAS獲得株においても治療効果が期待されます。加えて腎機能障害を有する患者においても安全性と有用性が示され、治療対象患者の拡大が期待されます。

#### ○安全性/副作用

マヴィレット®配合錠は、重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を持つ患者には禁忌となっています。国内第III相試験において、検査値の異常を含む副作用が332例中80例 (24%) で認められており、主な副作用として搔痒感16例 (4.8%)、頭痛14例 (4.2%)、倦怠感10例 (3.0%)、血中ビリルビン増加8例 (2.4%) が認められていますが、いずれも中等度で、重大な副作用は認められませんでした<sup>8)</sup>。

#### ■終わりに

マヴィレット®配合錠はインターフェロン、リバビリンのように入院治療を必要とせず、あらゆるジェノタイプのHCV、RAS獲得株への治療効果が期待される薬剤として登場しました。一方で、マヴィレット®配合錠を含むDAAsは登場してまだ日が浅く、長期的な治療効果についてはまだ評価中の段階にあります。このため、長期的なフォローアップに対する患者さんの理解が大切になります。

[詳細は添付文書参照]

[参考文献] (1) WHO Hepatitis C 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (2) Uemura H et al. PLoS ONE 12, e0186255 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0186255> (3) Meeting reports, Gastroenterology 2002, 123, 2082 (4) 日本肝臓学会編 C型肝炎治療ガイドライン(第5.4版) 2017年4月, [https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c) (5) Spengler U et al. Pharmthera 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009> (6) Bagaglio S et al. Drugs 2017, 77, 1043 (7) AASLD ISDA, HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C, September 21, 2017, <https://www.hcvguidelines.org/> (8) アヴイ合同会社: マヴィレット錠®インタビューフォーム(第1版) (9) Lawitz EJ et al. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60, 1546 (10) Kwo PY et al. J Hepatol 2017, 67, 263 (11) Forns X et al. Lancet Infect Dis 2017, 17, 1062 (12) Gane E et al. N Engl J Med 2017, 377, 1448