新薬紹介総説

C 型慢性肝炎経口治療薬ダクラタスビル塩酸塩／アスナプレビル／ベクラブビル塩酸塩配合剤 (ジメンシー®配合錠) の薬理学的特性と臨床効果

岩田 博司¹⁾, 石川 博樹²⁾

要約： インターフェロン (IFN) を併用しない直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) のみの治療として、非構造タンパク質 5A (NS5A) 複製複合体阻害薬であるダクラタスビル (ダクラタスビル塩酸塩, 以下ダクラタスビル) 及び非構造タンパク質 3/4A (NS3/4A) プロテアーゼ阻害薬であるスンベプラカプセル (アスナプレビル) が、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対して世界で初めて開発され、2014 年 7 月に本邦において承認された。ジメンシー® 配合錠 (以下、ジメンシー) は、ダクラタスビル及びアスナプレビルに、新規 DAA である非構造タンパク質 5B (NS5B) ポリメラーゼに対する非核酸型阻害薬のベクラブビル塩酸塩 (以下、ベクラブビル) を配合した固定用量配合剤である。ベクラブビルは C 型肝炎ウイルス (HCV) の NS5B ポリメラーゼに結合することで、NS5B によるウイルスリボ核酸 (RNA) の合成開始を阻害する DAA であり、作用点の異なるベクラブビルをダクラタスビル及びアスナプレビルに追加することで、*in vitro* で HCV ゲノム排除作用の増強を示した。*in vitro* における HCV RNA の排除においては、3 剤の HCV レプリコン細胞への添加は、同様な濃度倍率の 2 剤併用に比較して効果的であり、2 剤併用時に認められなかった HCV レプリコンの完全な排除が認められた。また、ダクラタスビル、アスナプレビルに耐性を示す NS5A 及び非構造タンパク質 3 (NS3) のアミノ酸置換 (それぞれ L31M-Y93H 及び D168V) を含むジェノタイプ 1b 変異レプリコン細胞の排除にも効果を示した。国内第Ⅲ相臨床試験の結果、ダクラタスビル／アスナプレビル／ベクラブビル固定用量配合剤 (DCV-TRIO) は、1 日 2 回 12 週間の投与により、ジェノタイプ 1a/1b の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変の全ての患者に対し 96% の投与終了 12 週後の HCV RNA 定量下限

未満の割合 (SVR12 達成割合) を示し、このうちジェノタイプ 1b の未治療患者に対する SVR12 達成割合もまた 96% と、ダクラタスビル／アスナプレビル併用療法 (87%) より高かった。また、投与開始前の肝硬変の有無や NS5A 耐性変異の有無に関わらず、DCV-TRIO 投与群の SVR12 達成割合 (92%~96%) は高かった。SVR12 を達成しなかったジェノタイプ 1b の患者はいずれも有害事象又は患者希望による投与 4 週間未満の中止例であり、高度耐性株 (NS3-D168, NS5A-L31+Y93H, NS5B-P495) の出現はみられず、4 週間以上投与された患者は全て SVR12 を達成した。安全性に関して、DCV-TRIO はおおむね忍容であり、死亡例は認められず、ジェノタイプ 1b 未治療コホートの DCV-TRIO 群とダクラタスビル／アスナプレビル群との間には、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。DCV-TRIO 群において、Grade 3 又は 4 の ALT 増加 (13.8%), AST 増加 (9.2%) 及び高ビリルビン血症 (5.5%) が高い頻度でみられたが、これらは週 1 回のモニタリングにより管理可能である。以上より、ジメンシー配合錠は、C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変に対する治療薬として新たな選択肢となり、肝硬変や NS5A 耐性を有する患者に対しても有効で、DAA 療法で良好な効果が得られなかった患者に対しても治療法の 1 つとなるものと考えた。

1. はじめに

C 型慢性肝炎の治療薬として、インターフェロン (IFN) 製剤が約 20 年前に開発され、その後、IFN のペグ化製剤であるペグインターフェロン α (pegIFNα) の開発により治療成績は向上した。さらに、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎に対する最初の直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) として、2011 年 9 月にテラプレビル、

キーワード：C 型慢性肝炎、ベクラブビル、ダクラタスビル、アスナプレビル、ジメンシー
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル・開発部門¹⁾ トランスレーショナル リサーチ部、

²⁾ スペシャリティ領域開発部 (〒163-1334 東京都新宿区西新宿六丁目 5-1 新宿アイランドタワー 34 階)

E-mail: hiroshi.iwata@bms.com 原稿受領日：2017 年 6 月 8 日、依頼原稿

Title: Pharmacological properties and clinical efficacy of Ximency® Combination Tablets Author: Hiroshi Iwata, Hiroki Ishikawa

2013年9月にシメプレビル, 2014年9月にバニプレビルが承認され, 治療成績は向上した。一方, いずれも PegIFN α 及びリバビリン (RBV) との併用が必要であることから, pegIFN α /RBV によるインフルエンザ様症状や血液学的検査値異常などが高頻度 (50%超) に発現し, これらの副作用は治療中止の主な原因となるだけでなく, 高齢者や合併症を有する患者においては治療開始が困難となるが多かった。

近年, IFN を用いない DAA のみによる治療法が開発され, 初の DAA のみの治療として, ダクルインザ錠 (ダクラタスビル塩酸塩) 及びスナプレビルカプセル (アスナプレビル) の併用療法が, セログループ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変のうち「IFN を含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者または IFN を含む治療法で無効となった患者」を効能・効果として 2014 年 7 月に承認された (1-3)。さらに, 2015 年 3 月には, セログループ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変のすべての患者に対する効能・効果として承認された。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は良好な忍容性及び安全性プロファイルを示し, IFN 治療で高頻度に認められる多くの副作用の軽減と治療完遂率の向上により, C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変治療の安全性及び治療効果を大きく改善した。投与終了 12 週後の C 型肝炎ウイルスリボ核酸 (HCV RNA) 量の定量下限未満の割合 (SVR12 達成割合) は, IFN 治療歴により 80.5%~95.5% の範囲であり, 肝硬変の有無にかかわらず高かった (4-6)。しかしながら, ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法では, ベースライン時の非構造タンパク質 5A (NS5A) 及び非構造タンパク質 3 (NS3) 耐性関連遺伝子変異のうち Y93H 及び L31I/M/V が検出された患者における SVR24 達成割合がそれぞれ 35.4% 及び 42.9% であり (2, 3), また, ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立していない。

ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の承認以降, 2015 年 7 月にはレジパスビル及びソホスブビル配合剤 (ハーボニー配合錠) が, 9 月にはオムビタスビル水和物, パリタプレビル水和物及びリトナビルの配合剤 (ヴィキラックス配合錠) がジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変を適応症としてそれぞれ承認された。ハーボニー配合錠及びヴィキラックス配合錠の国内臨床試験ではいずれも高い有効性と良好な安全性プロファイルが示された (7-9)。しかしながら, ハーボニー配合錠は, 重度の腎機能障害患者や血液透析を要する腎不全患者は禁忌とされ, また, ヴィキラックス配合錠は, リトナビルによる相互作用

により併用禁忌や併用注意となる薬剤が多く, カルシウム拮抗薬との併用には注意が必要とされる他, ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性は確立しておらず, NS5A-Y93H 変異を有する場合には有効性が低下することも確認された (10)。このように, DAA のみによる優れた治療法が複数利用可能となり, 多くの患者で SVR12 を得られるようになった一方で, 国内の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者では高齢化が進んでおり, 一般的に高齢者では基礎疾患を有しそのための治療薬を使用していることが多いことから, 現在の DAA 併用療法を使用できない患者も存在すると考えられる。さらに, DAA 治療によっても SVR12 が得られなかった患者では, 耐性ウイルスが出現し, その後の治療の選択肢が限られることが懸念される。

ダクラタスビル及びアスナプレビルにベクラブビルを加えた固定用量配合剤であるジメンシー配合錠は, ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変に対して 2016 年 12 月に承認された新規の C 型肝炎治療薬 (11) で, C 型肝炎ウイルスに対して NS5A 複製複合体阻害作用及び NS3 プロテアーゼ阻害作用に加え, NS5B ポリメラーゼ阻害作用の 3 つの作用機序を有することで, ジェノタイプサブタイプや治療開始前の耐性関連遺伝子変異によらず高い有効性を有し, 他の DAA 治療によっても治療が不十分な患者に対して更なる治療選択肢となり得る薬剤である。

2. 薬理学的特性

1) HCV の複製機構及びジメンシーの作用機序

HCV は肝細胞内に侵入した後, 様々な段階を経て増殖し感染を広げていく。細胞内に侵入した HCV はウイルス粒子を脱殻させ, HCV のゲノム情報をコードする HCV RNA を放出する。放出された HCV RNA は, メッセンジャー RNA としての役割を担い, HCV RNA 上にコードされる 1 本の前駆体ポリタンパク質が翻訳される。この前駆体タンパク質は, ウイルス由来及び宿主側のプロテアーゼによりプロセシングされた後, HCV ウイルス粒子を構成する構造タンパク質であるコアタンパク質 (C) 及び 2 種のエンベロープタンパク質 (E1, E2), 並びにウイルス増殖に関わる非構造タンパク質 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) となり, 新たな HCV の増殖に利用される。上記のタンパク質のうち, コアタンパク質はゲノム RNA と結合してウイルス粒子の内部を構成するヌクレオキャプシドを, また, エンベロープタンパク質である E1 と E2 は, ウイルス粒子の外殻を構成する。一方, 非構造

タンパク質は主に宿主細胞内でウイルスゲノムが複製される際に、共同して機能する。NS3はセリンプロテアーゼとしての活性を有しており、NS4Aと共役して前駆体タンパク質からウイルスタンパク質を切り出す際に機能する。また、NS3のC末側3分の2はRNAヘリカーゼ活性を有し、ウイルスゲノムの二次構造を解く際に利用される。NS5AはHCVの複製及び細胞内シグナル伝達経路の調節に参与する多機能タンパク質であり、HCV複製複合体形成時に重要な因子である。NS5BはRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を持ち、ウイルスゲノムを複製する際にRNAを伸長させる上で中心的な役割を担う因子である。このように、HCVが宿主に感染し、増殖する過程でHCV自身のタンパク質を巧みに活用しながら、複製を繰り返し、細胞間への感染を拡大していく(12)。

ダクラタスビルは、NS5A複製複合体の強力かつ選択的な阻害薬である。NS5AのN末端側は二量体として存在しており、ダクラタスビルがHCV NS5AのN末端の二量体接合面に入り込むように結合することでNS5Aの機能が阻害され、その結果HCVの複製が阻害される(13)。

アスナプレビルは、HCVの複製に必要なNS3/4Aプロテアーゼを選択的に阻害する作用を有し、NS3/4Aプロテアーゼドメインの活性部位であるS4からSI'結合部位において基質の結合を競合的に阻害する(14)。

ベクラブビルは、HCVの複製に必要なNS5Bポリメラーゼに対する非核酸系阻害薬であり、NS5Bポリメラーゼのアロステリック部位の1つであるthumb site 1に結合することでNS5BによるHCV RNAの合成開

始を阻害する(15)。

ジメンシーは、ダクラタスビル及びアスナプレビルに新規DAAのベクラブビルを配合した固定用量配合剤であり、異なる作用点が組み合わさることで強力なHCVゲノム排除作用を発揮する(図1)。

2) 抗HCV活性及び特異性 (in vitro 試験)

(1) ベクラブビル

ベクラブビルの活性を評価するin vitro試験として、HCV NS5Bのポリメラーゼ活性を指標とした評価を実施した。ベクラブビルによるNS5Bポリメラーゼ阻害の IC_{50} 値は、ジェノタイプ1a, 1b, 3a及び5aで1.8~4.8 nM, ジェノタイプ4aで7.6~27.1 nM, ジェノタイプ6aで61.6 nM, ジェノタイプ2a及び2bでは164~228 nMであった(表1)。細胞を用いたHCVレプリコンアッセイ (HCV RNAが自律的に複製増殖する細胞株を用いたin vitroの試験系)において、ベクラブビルのジェノタイプ1a及び1bの実験室株並びにC型慢性肝炎患者由来のNS5B配列を基に作製したハイブリッドレプリコンに対する EC_{50} 値は1.6~9.5 nMであった。また、ジェノタイプ3a, 4a及び5aのハイブリッドレプリコンに対する EC_{50} 値は0.8~18 nMの範囲であった。ジェノタイプ6aに対する EC_{50} 値は8.6~79.5 nMの範囲であり、低い感受性を示した値(79.5 nM)はV494Aの変異が存在する場合に認められた(表1)。ベクラブビルの特異性に関しては、ベクラブビルのヒト及びウイルスの一連のポリメラーゼに対する作用を検討した。本薬は哺乳類のDNAポリメラーゼ α , β 及び γ 並びに近縁の牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)のポリメラーゼに対して活性を示さなかった。ベクラブ

図1 ジメンシーの作用機序 (ジメンシー® 製品情報概要より転載)

表1 HCV レプリコンにおけるベクラブピルのジェノタイプ網羅性

NS5B のジェノタイプ (サブタイプ背景株)	分離株 (由来)	レプリコン EC ₅₀ (nM) ^{a)}	ポリメラーゼ IC ₅₀ (nM) ^{a)}
1a	H77c	3.2 ± 2.4	3.3 ± 1.1
(1a H77c)	pt-5-22	1.6 ± 0.3	ND
(1a H77c)	pt-6-14	5.3 ± 2.3	ND
(1a H77c)	pt-8-3	4.3 ± 1.5	ND
(1a H77c)	pt-2-1	4.5 ± 2.1	ND
1b	Con1	6 ± 1.5	4.2 ± 2.1
(1b Con1)	pt-7-4	3.5 ± 0.7	ND
(1b Con1)	pt-10-5	9.5 ± 0.7	ND
2a	JFH1	87 ± 2.8	165 ± 133
2a	HC-J6	498 ± 229	228 ± 72
2b	Patient consensus ^{b)}	ND	164 ± 39
(1b Con1)	pt-H6	480 ± 327	ND
(1b Con1)	pt-308	>1000	ND
3a	Patient consensus ^{c)}	ND	1.8 ± 0.1
(1a H77c)	Inx	9 ± 2	ND
(1a H77c)	pt-002	4.7 ± 1.5	ND
(1a H77c)	pt-007	3.5 ± 2.1	ND
(1a H77c)	pt-341	9.5 ± 3.5	ND
(1a H77c)	pt-342	7.5 ± 0.7	ND
4a	Database consensus ^{d)}	ND	19.9 ± 9.6
(1b Con1)	pt-H2	6 ± 2.9	ND
(1b Con1)	pt-A	3 ± 0.6	7.6 ± 1.9
(1b Con1)	pt-B	18 ± 2.5	27.1 ± 13.1
5a	Database consensus ^{e)}	ND	4.8 ± 2.4
(1b Con1)	pt-h3	4.3 ± 0.6	ND
(1b Con1)	pt-010	0.8 ± 0.3	ND
(1b Con1)	pt-011	1.2 ± 0.7	ND
(1b Con1)	pt-019	2.8 ± 1.7	ND
6a	Patient consensus ^{f)}	ND	61.6 ± 30.3
(1b Con1)	pt-752	8.6 ± 2.5	ND
(1b Con1)	pt-tt003	9.7 ± 3.5	ND
(1b Con1)	pt-hn001	79.5 ± 24.5	ND

^{a)} 2 回以上繰り返した平均 ± 標準偏差. ^{b)} 患者の血清 HC-J8 に感染させたチンパンジーの HCV から得られた共通配列 (European Hepatitis C Virus Database1 のジェノタイプ 2b 配列と 97.4% 一致). ^{c)} 患者の血清 S52 に感染させたチンパンジーの HCV から得られた共通配列 (European Hepatitis C Virus Database1 のジェノタイプ 3a 配列と 97.8% 一致). ^{d)} GenBank [米国 NCBI (National Center for Biotechnology Information) による塩基配列データベース] の 11 種の塩基配列を基に合成した塩基配列 (European Hepatitis C Virus Database1 のジェノタイプ 4a 配列と 99.8% 一致). ^{e)} Genbank の 5 種の塩基配列を基に合成した塩基配列 (European Hepatitis C Virus Database1 のジェノタイプ 5a 配列と 98.3% 一致). ^{f)} 患者血清の HCV から得られた共通配列 (最新の European Hepatitis C Virus Database1 のジェノタイプ 6a 配列と 97.2% 一致). ND = 測定せず. (ベクラブピルの新薬承認申請資料より改変)

ビルはヒト免疫不全ウイルス (HIV) の逆転写酵素及びインテグラーゼに対しても活性を示さなかった. 高感度核酸結合プローブを用いた競合結合試験では, ベクラブピルの DNA 又は RNA に対する非特異的な結合は認められなかった. これらの結果から, ベクラブビルが HCV NS5B ポリメラーゼの特異的阻害薬であり, 核酸とは相互作用を示す可能性が低いことが示された. ベクラブピルの抗ウイルス選択性について, 近縁のペ

スチウイルスである BVDV を含む様々な RNA 及び DNA ウイルスに対する活性の測定により評価した結果, ベクラブビルは対照のジェノタイプ 1b の HCV を除き, いずれのウイルスに対しても活性を示さなかった (IC₅₀ = 4 µM 超). これらの結果から, ベクラブビルが HCV に対する選択的な阻害薬であることが示された.

ベクラブピルの細胞毒性については, 種々の組織

表2 種々の組織由来細胞におけるベクラブビルの細胞毒性

細胞株	組織	CC ₅₀ (μM) ^{a)}
Huh-7	肝臓	20
Vero	腎臓	29
MDBK	腎臓	30
MRC5	肺線維芽細胞	16
MT2	Tリンパ球	14

^{a)} 2回の試験のうち低濃度側の数値。(ベクラブビルの新薬承認申請資料より改変)

由来の細胞株 (HuH-7/肝, Vero/腎, MDBK/腎, MRC5/肺線維芽細胞, MT2/Tリンパ球) を用いて検討した。各細胞をベクラブビルと共に最長5日間培養し, 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) を算出した結果, 本薬の CC₅₀ 値は試験に用いたすべての細胞で 14 μM 以上であった (表2)。また, ジェノタイプ 1b レプリコンを導入した細胞である Huh-7 細胞で観察された EC₅₀ 値 (0.006 μM) と Huh-7 細胞におけるベクラブビルの CC₅₀ (20 μM) との比として算出した治療係数は 3,300 超であった (16)。

(2) ダクラタスビル及びアスナプレビル

HCV レプリコンアッセイを用いてダクラタスビル及びアスナプレビルの抗ウイルス活性を検討した。その結果, ダクラタスビルは強力な HCV の複製阻害薬であり, ジェノタイプ 1a 及び 1b のレプリコンに対し, それぞれ 3~50 pM 及び 1~9 pM の EC₅₀ 値を示した。また, アスナプレビルはジェノタイプ 1a 及び 1b のレプリコンに対してそれぞれ EC₅₀ 値 4 nM 及び 1.2 nM の阻害作用を示した。

ベクラブビルと同様に, ダクラタスビルスビル及び

アスナプレビルの細胞毒性を種々の組織由来の細胞株を用いて検討した。各細胞株を本薬と共に 3~5 日間, あるいは 4~6 日間培養し, アラマブルー又は MTS 染色によって生存細胞数を測定したダクラタスビルの CC₅₀ 値は 17~90 μM の範囲であり, ジェノタイプ 1 の HCV レプリコンアッセイで観察された EC₅₀ 値に比して 1,900,000 倍以上であった。また, アスナプレビルの CC₅₀ 値は 11~38 μM の範囲であり, ジェノタイプ 1 の HCV レプリコンアッセイで観察された EC₅₀ 値 (0.004 μM) に比して 2,750 倍以上であった (14)。

3) 耐性

HCV レプリコン細胞に EC₅₀ 値の 5~30 倍高濃度のベクラブビルを添加して培養した結果, 細胞のベクラブビルに対する感受性が低下した。耐性を確認後, 感受性の低下した細胞から選択された耐性変異の遺伝子型及び表現型を調べた。ジェノタイプ 1 耐性レプリコン細胞の遺伝子解析の結果, NS5B の 495 番のアミノ酸残基における置換が認められた (17)。野生型 NS5B ポリメラーゼの 495 番の P は, ジェノタイプ 1a の耐性細胞では S, A, L, T に, また, ジェノタイプ 1b では S, A, L に置換していた。これら個々の置換を野生型の遺伝子背景を有するレプリコン細胞に導入すると, ベクラブビルに対する EC₅₀ 値で野生型の 15~64 倍の耐性が生じ, 耐性の程度は P495S > P495T > P495L > P495A の順であった (表3)。P495L 変異をジェノタイプ 1b (Con1) の遺伝子背景を有するレプリコン細胞に導入し, 分離した NS5B ポリメラーゼの耐性についても確認した (16)。

概してレプリコンの複製効率は耐性の程度と逆相関し, 耐性が高い変異は genetic barrier が高い (耐性を

表3 ベクラブビルの主な耐性プロファイル (in vitro)

NS5B のジェノタイプ (クローン; サブタイプ背景株)	変異	ベクラブビル EC ₅₀ (nM) ^{a)}	WT との耐性比	複製効率 ^{b)}
1a (H77c)	WT	4 ± 1.1	1	1
	P495A	58 ± 5	15	0.6~0.8
	P495S	253 ± 36	64	0.16~0.18
	P495L	133 ± 24	32	0.25~0.3
	P495T	142 ± 34	36	0.07~0.14
1b (Con1)	WT	7 ± 1.4	1	1
	P495A	144 ± 33	20	0.38~0.45
	P495S	378 ± 58	54	0.06~0.07
	P495L ^{c)}	368 ± 111	53	0.08~0.14
	V499A	11.5 ± 0.7	1.6	0.42~0.55

^{a)} 平均 ± 標準偏差。野生型 (WT) レプリコンに対する EC₅₀ 値算出試験は耐性変異を有するレプリコンの EC₅₀ 値算出試験と同時に実施した。^{b)} 一過性複製試験での WT の複製効率との比。^{c)} ジェノタイプ 1b の P495L 変異体を NS5B ポリメラーゼアッセイでも評価した結果, IC₅₀ は 100 nM 超, 耐性倍率は 140 超であった。(ベクラブビルの新薬承認申請資料より改変)

獲得しにくい) ことが示唆された。ジェノタイプ 1b では, 499 番のアミノ酸残基の V から A への置換も低頻度 (約 5%) で認められたが, これらの変異体はベクラブビルに耐性を示さなかった (EC_{50} 値は野生型の 1.6 倍)。

ジェノタイプ 1a 又は 1b レプリコンの一過性複製試験では, ベクラブビルに耐性が生じる可能性のある P495 のいずれの置換が存在してもアスナプレビル及びダクラタスビルに対する感受性は変化しなかった。NS5A の耐性変異 L31V-Y93H を含む NS3 及び NS5A に特異的な耐性変異体は, ベクラブビルにより野生型と同様に阻害された。ベクラブビルは NS5B の異なる部位 (thumb site 2 並びに palm site 1 及び 2) に結合する核酸型及び非核酸型阻害薬に特異的な耐性変異に対しても阻害活性を維持しており, 野生型及び変異を有するポリメラーゼを用いた同様の試験の結果もレプリコ

ン試験と一致していた (16)。

このことから, HCV NS5B ポリメラーゼのこれらのアロステリック部位を標的とする DAA により選択された耐性変異体に対しても, ベクラブビルは野生型と同様に阻害することが確認された (表 4)。

4) 併用効果

HCV ジェノタイプ 1a レプリコン (H77c) 細胞を用い, ダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブビルの併用効果を検討した。ダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブビルのうちいずれか 2 成分を EC_{50} 値の 15 倍の濃度 (それぞれ 0.3, 60 及び 48 nM) で併用した場合には HCV の生存コロニーが認められたが, ダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブビルをそれぞれジェノタイプ 1a レプリコン細胞に対する EC_{50} 値の 10 倍の濃度 (0.2, 40 及び 32 nM) で併用した場合は HCV 生存コロニーが消失した (図 2)。

表 4 各種 HCV 阻害薬に特異的な耐性変異に対するベクラブビルによる阻害

標的部位	変異 ^{b)}	ベクラブビル				耐性対照 ^{a)} 野生型との耐性比
		EC_{50} (nM)	野生型との耐性比	IC_{50} (nM)	野生型との耐性比	
	野生型 Con1	5.0 ± 1.0	1	0.71 ± 0.22	1	1
NS5B thumb site 1	P495S	192 ± 21	38	NA	NA	—
	P495L	316 ± 40	63	>100	>140	—
NS5B catalytic site	S282T	4 ± 1.4	0.8	NA	NA	8 ^{c)}
NS5B thumb site 2	M423T	5.0 ± 1.0	1	1.4 ± 0.5	2	20/34 ^{d)}
NS5B palm site 1 ^{e)}	N411S	NA	NA	0.9 ± 0.4	1.3	3.3
	M414I	NA	NA	0.6 ± 0.3	0.8	0.7
	M414L	NA	NA	0.7 ± 0.3	1	2.7
	M414T	7.0 ± 3.0	1.4	1.5 ± 0.9	2.1	192/14
	M414V	NA	NA	0.7 ± 0.4	1	0.7
	Y448C	NA	NA	1.4 ± 0.2	2.0	>192
	Y448H	NA	NA	1.1 ± 0.1	1.6	20
	G554D	NA	NA	2.2 ± 0.2	3.1	>192
	G554S	NA	NA	0.6 ± 0.3	0.9	1.9
NS5B palm site 2 ^{f)}	C316Y	2.0 ± 1.0	0.4	2.0 ± 1.0	2.8	72/>100
	S365L	NA	NA	0.4 ± 0.06	0.6	>187
	S365T	NA	NA	0.6 ± 0.04	0.8	>187
	S368A	NA	NA	0.7 ± 0.1	1	1.7
	S368T	NA	NA	0.6 ± 0.1	0.8	7.1
NS3 ^{g)}	R155Q	5.3 ± 2.2	1	NA	NA	≥ 10
	A156V	2.4 ± 0.4	0.5	NA	NA	≥ 20
	D168V	3.0 ± 0.2	0.6	NA	NA	≥ 250
NS5A ^{h)}	Y93H	3.8 ± 0.9	0.8	NA	NA	≥ 10
	L31V + Y93H	2.9 ± 0.6	0.6	NA	NA	≥ 3000

^{a)} 対照化合物の変異体に対する評価をレプリコンアッセイ及び NS5B ポリメラーゼアッセイの両方で実施した場合, 両方の野生型との耐性比を併記した (レプリコンアッセイ/NS5B ポリメラーゼアッセイ)。^{b)} ジェノタイプ 1b の遺伝子背景を有するレプリコン (Con1) に変異を導入。^{c)} catalytic site 阻害薬に対する耐性の対照値。^{d)} thumb site 2 阻害薬に対する耐性の対照値。^{e)} palm site 1 阻害薬に対する耐性の対照値。^{f)} palm site 2 阻害薬に対する耐性の対照値。^{g)} ASV に対する耐性の対照値。^{h)} DCV に対する耐性の対照値。NA = 該当なし。(ベクラブビルの新薬承認申請資料より改変)

さらに、HCV ジェノタイプ 1b レプリコン (Con1) 細胞, NS3 領域の主な耐性変異である D168V 並びに NS5A 領域の耐性変異である L31M 及び Y93H を導入した変異株を用い, ダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブビル併用時の抗ウイルス活性を検討した. 変異株に対し, ダクラタスビル及びアスナプレビルをそれぞれ EC_{50} 値の 5 倍及び 0.1 倍の濃度 (250 及び 40 nM, 臨床における投与 24 時間後の血漿トラフ値) で併用した場合には 7 日目までコロニーの明らかな減少は認められなかったが, ダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブビルをそれぞれ EC_{50} 値の 5 倍, 0.1 倍及び 125 倍 (250, 40 及び 500 nM, 臨床における投与 24 時間後の血漿トラフ値) で併用した場合は, RBV 併用の有無に関わらず, 7 日目までにコロニーの減少が認められた (17).

以上の非臨床試験の結果より, ベクラブビルとダク

ラタスビル, アスナプレビルの併用投与は C 型慢性肝炎患者に対して有効な治療法となると考えられる (図 3).

3. 臨床成績

1) 薬物動態

(1) 血中濃度と薬物動態

日本人健康成人 18 例にダクラタスビルの 1, 10 及び 100 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時に反復経口投与したとき, 投与 5 日目までに定常状態に達し, 14 日目の T_{max} の中央値は 1.25~1.75 時間, AUC (TAU) の累積係数は 1.36~1.55 であった (18). また, 日本人健康成人 18 例にアスナプレビルの硬カプセル 200, 400 及び 600 mg を 1 日 2 回 14 日間空腹時に反復経口投与したとき, 投与 5 日目までに定常状態に達し, 14 日目の T_{max} の中央値は 2.25~2.5 時間, AUC (TAU) の累積係数は 1.79~2.38 であった. さらに, 日本人健康

図 2 3 剤併用によるジェノタイプ 1a 野生型レプリコンのコロニー形成試験

BCV : ベクラブビル, DCV : ダクラタスビル, ASV : アスナプレビル, DMSO : ジメチルスルホキシド (ネガティブコントロール). (ベクラブビルの新薬承認申請資料より改変)

図 3 3 剤併用によるジェノタイプ 1b 野生型及びダクラタスビル/アスナプレビル耐性レプリコン細胞株コロニーの排除

各阻害薬の濃度は, 臨床における投与 24 時間後の血漿トラフ値に基づく: DCV=250 nM, ASV=40 nM, BCV=500 nM, RBV=2.5 µg/mL. (ベクラブビルの新薬承認申請資料より改変)

成人 24 例にベクラブピルの 75, 150 及び 300 mg を 1 日 2 回 15 日間反空腹時に復経口投与したとき, 投与 7 日目までに定常状態に達し, 15 日目の T_{max} の中央値は約 2 時間, AUC (TAU) の累積係数は 0.58~0.85 であった。

外国人健康成人 24 例を対象とした食事の影響試験においては, ダクラタスビル 30 mg, アスナプレビル 200 mg, ベクラブビル 75 mg の配合錠を, 高脂肪食 (942 kcal, 脂肪 62.4 g) 又は低脂肪食 (336 kcal, 脂肪 5.1 g) 摂取後に単回投与したとき, 空腹時に投与した場合に比べてアスナプレビルの AUC は約 2~3 倍に増加した。ダクラタスビル及びベクラブビルについては, バイオアベイラビリティに与える臨床的に意味のある影響はみられなかった(11)。

(2) 分布・代謝・排泄

C 型慢性肝炎患者又は健康成人におけるダクラタスビル, アスナプレビル及びベクラブピルの血漿タンパク質結合率は約 99% であった。

ダクラタスビルは主に CYP3A4 で代謝され, 健康成人に [¹⁴C] 標識ダクラタスビルを単回経口投与したとき, 総放射能の 88% が糞便中に回収され, 6.6% が尿中に回収された。

アスナプレビルは主に CYP3A を介して代謝され, また OATP1B1 の基質であることが示されている。健康成人に [¹⁴C] 標識アスナプレビルを単回経口投与したとき, 総放射能の 84% が糞便中に回収され, 1% 未満が尿中に回収された。

ベクラブビル及びその活性代謝産物である BMS-794712 は主に CYP3A4 で代謝され, 健康成人にベクラブビルを反復投与したときの定常状態における BMS-794712 の AUC は, 未変化体 AUC の 25%~30% であった。健康成人に [¹⁴C] 標識ベクラブビルを単回経口投与したとき, 総放射能の 89% が糞便中に回収され, 1% 未満が尿中に回収された(11)。

2) 用法・用量の設定

ダクラタスビルの用法・用量は, 既承認薬の「ダクルインザ®錠 60 mg」に基づいて設定した。「ダクルインザ®錠 60 mg」の用法は 1 日 1 回であるが, 本配合錠の用法・用量に合わせて 1 日 2 回に変更し, 1 回投与量を 30 mg に設定した。3 剤併用による海外第 II 相試験 (AI443014 試験) において, ダクラタスビル 30 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 1 回投与の AUC 並びに有効性 (19) が同程度であることが示されている。

アスナプレビルの用法・用量は, 既承認薬の「スンベプラ®カプセル 100 mg」に基づいて設定した。「スンベプラ®カプセル 100 mg」の用法・用量は, 軟カプセ

ル 100 mg を 1 日 2 回経口投与であるが, アスナプレビルの相対バイオアベイラビリティ試験 (AI447024 試験) 等の結果, アスナプレビル 200 mg 錠を 1 日 2 回食後に経口投与投与したときの曝露量は, 軟カプセル 100 mg を 1 日 2 回食後又は空腹時に投与したときと同程度であった。また, ダクラタスビル/アスナプレビル併用による海外第 II 相試験 (AI447011 試験) とダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル併用による海外第 II 相試験 (AI443014 試験) を比較した結果, ベクラブピルの併用によりアスナプレビルの曝露量は被験者間でばらつきが大きいものの両群間で重なりがみられ, 両試験の有効性と安全性の成績 (19, 20) を考慮して, 臨床的意義のある問題はないと判断した。

ベクラブピルの用法・用量は, 日本人を含む健康成人を対象としたベクラブピルの第 I 相試験 (AI443006 試験) において 300 mg までの反復経口投与により忍容性が示され, また 3 剤併用による海外第 II 相試験 (AI443014 試験) においてベクラブビル 75 mg 又は 150 mg の 1 日 2 回投与により同様の安全性と有効性が示されたことに基づき (19), 「1 回 75 mg 1 日 2 回投与」と設定した。

以上より, 国内及び海外の第 III 相試験は, ダクラタスビル 30 mg, アスナプレビル 200 mg, ベクラブビル 75 mg を含む配合錠を用いて 1 日 2 回食後経口投与にて実施した。なお, 市販に際して, 配合錠の大きさの調整を行い, 本剤の用法・用量はダクラタスビル 15 mg, アスナプレビル 100 mg, ベクラブビル 37.5 mg を含有するジメンシー配合錠を「通常, 成人には 1 回 2 錠 1 日 2 回食後に経口投与し, 投与期間は 12 週間とする」と設定した。

3) 国内臨床試験

日本人ジェノタイプ 1a 及び 1b の C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変に対する国内第 III 相試験 (AI443117: Unity 3) は二重盲検と非盲検の 2 つのコホートにて実施した (21)。未治療例を対象としたコホートでは, 代償性肝硬変の有無を層別因子としてダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル固定用量配合剤 (DCV-TRIO) 群とダクラタスビル/アスナプレビル併用療法 (DUAL) 群に 2:1 にランダム化し, DCV-TRIO 群の患者には, ダクラタスビル 30 mg, アスナプレビル 200 mg, ベクラブビル 75 mg を含有する固定用量配合剤を 1 日 2 回 12 週間, DUAL 群の患者にはダクラタスビル 60 mg 錠 1 日 1 回+アスナプレビル 100 mg カプセル 1 日 2 回を 24 週間, それぞれ二重盲検下で投与した。未治療患者コホートのうちジェノタイプ 1a の患者, 及び IFN 既治療例を対象としたコホートでは,

図4 国内第Ⅲ相臨床試験デザイン

GT：ジェノタイプ。(Chayama K, et al. 25th APASL 2016, Tokyo, Japan より)

ジェノタイプ 1a 及び 1b の IFN 既治療例に DCV-TRIO を非盲検下で 12 週間投与した。いずれのコホートにも約 20% の割合で代償性肝硬変患者を組み入れた (図 4)。

DCV-TRIO は合計 217 例に投与され、ジェノタイプ 1b が 213 例、ジェノタイプ 1a が 4 例で、年齢の中央値は 64 歳、65 歳以上が 46%、男性が 31%、IFN 既治療患者は 30%、及び代償性肝硬変は 21% 含まれていた。ベースライン時の HCV RNA の中央値は $6.7 \log_{10}$ IU/mL で、IL28B 遺伝子多形 (rs12979860) の CC タイプが 59% であった。また、ジェノタイプ 1b の未治療例について、DCV-TRIO 群及び DUAL 群は、それぞれ 149 例及び 75 例で、患者背景に相違はみられなかった。

主要評価項目であるジェノタイプ 1b 未治療の C 型慢性肝炎患者における SVR12 達成割合は 96% (118/123) と、予め設定した閾値 79% を有意に上回った。ジェノタイプ 1b と 1a の C 型慢性肝炎と肝硬変を含む DCV-TRIO 群全例の SVR12 達成割合は 96% (208/217) で、ジェノタイプ 1b 未治療例の SVR12 達成割合は 96% と DUAL 群の 87% と比べて高い有効性を示し、また IFN 既治療例で 97% と IFN の前治療に関わらず同様の有効性を示した。ジェノタイプ 1a では 4 例中 3 例で SVR12 を達成した (図 5)。背景因子別のサブグループ

分析では、年齢 (65 歳未満及び以上の SVR12 達成割合はそれぞれ 95% 及び 97%)、性別 (男性及び女性でそれぞれ 97% 及び 95%)、IL28B 遺伝子多形 (rs12979860) の CC 及び non-CC でそれぞれ 95% 及び 98%)、ベースライン HCV RNA (8,000,000 未満及び以上でそれぞれ 95% 及び 96%) に関わらず高い SVR 達成割合を示した (図 6)。

また、DCV-TRIO 群で SVR12 を達成しなかった 9 例のうちジェノタイプ 1b は 8 例で、このうち SVR4 を達成したのち追跡不能となった 1 例を除く 7 例はいずれも 4 週間未満に有害事象又は患者希望により投与中止された患者であった。4 週間以上投与された患者は全て SVR12 を達成した。

ジェノタイプ 1b で DCV-TRIO が投与された患者 213 例のうち追跡不能の 1 例を除く 212 例でベースライン時の NS5A 耐性関連変異を分析した結果、38 例 (18%) に L31 又は Y93H 耐性変異 (Y93C 変異を有した 1 例を除く) を有していた。ベースライン時に NS5A-L31 又は Y93H 耐性関連変異を有していなかった患者及び有していた患者における SVR 達成割合はそれぞれ 98% (170/174) 及び 92% (35/38) であった (図 7)。SVR12 を達成しなかった 7 例は前述したように全例が投与 4 週間未満の中止例で、いずれも効果不十分による中止ではなかった。これら 7 例のうち 3 例は投与開始前から NS5A-Y93H を有する患者で、その他 2 例に新たな耐性変異 NS5A-L31 が発現した。高度の耐性変異とされる NS3-D163, NS5A-L31 + Y93H の重複変異, NS5B-P495 の発現はみられなかった。

全 DCV-TRIO 投与例 (217 例) において、76.5% の患者に有害事象を認め、10% 以上の患者に認めた有害事象は ALT 増加 (23.0%)、発熱 (20.3%)、AST 増加 (19.4%)、好酸球増加症 (17.1%)、高ビリルビン血症 (14.7%) 及び頭痛 (11.1%) で、死亡例はなく、重篤な有害事象は 13 例 (6.0%) であった (表 5)。Grade 3 又は 4 の有害事象は 28.6% の患者に認められ、5% 以上

^a GT 1a の 4 例を含む (うち、3 例が SVR12 を達成)

図5 DCV-TRIO 群又は DUAL 群の SVR12 達成割合

GT：ジェノタイプ。(Chayama K, et al. 25th APASL 2016, Tokyo, Japan より改変)

図6 DCV-TRIO 群及び DUAL 群における患者背景因子別 SVR12 達成割合

n/N: 該当集団における SVR12 達成被験者数/該当集団の全被験者数. (Chayama K, et al. 25th APASL 2016, Tokyo, Japan より改変)

図7 ジェノタイプ 1b における投与開始前 NS5A 耐性変異 (L31 又は Y93H) 有無別の SVR12 達成割合
 (Chayama K, et al. 25th APASL 2016, Tokyo, Japan より改変)

の患者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は ALT 増加 (13.8%), AST 増加 (9.2%), リンパ球減少症 (6.5%) 及び高ビリルビン血症 (5.5%) であった。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、1 例に報告されたリンパ球減少症以外は治験薬と関連ありと判断された。

投与中止に至った有害事象は、全 DCV-TRIO 例 (217 例) の 9.7% (21 例) に認められた。このうち 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 (5.1%), 高ビリルビン血症 (4.6%), AST 増加 (2.3%) 及び胆嚢障害 (0.9%) であった。

未治療コホートのジェノタイプ 1b 患者において、DCV-TRIO 群 (149 例) が DUAL 群 (75 例) よりも発現割合が 5% 以上高かった有害事象は、好酸球増加症 (それぞれ 18.8% 及び 10.7%), 発熱 (19.5% 及び 13.3%) 及び高ビリルビン血症 (14.8% 及び 6.7%) であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 6.7% 及び 10.7% で、投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 11.4% 及び 9.3% であった。

DCV-TRIO 群において、Grade 3 又は 4 の ALT 増加 (30 例) は、2 週目から 12 週目までの広い範囲に発現し、AST 増加は全て ALT 増加と同患者に発現した。一

表5 DCV-TRIO 及び DUAL を投与された患者の安全性

有害事象 n (%)	GT 1b 未治療		GT 1b IFN 既治療	GT 1a+1b 全患者
	DCV-TRIO N=149	DUAL N=75	DCV-TRIO N=64	DCV-TRIO N=217
死亡	0	0	0	0
重篤有害事象	10 (6.7)	8 (10.6)	2 (3.1)	13 (6.0)
因果関係あり	6 (4.0)	2 (2.7) ^{a)}	1 (1.6)	8 (3.7) ^{b)}
中止に至った有害事象	17 (11.4)	7 (9.3)	4 (6)	21 (9.7) ^{c)}
Grade3/4 の有害事象 (≥5%)				
ALT 増加	24 (16.1)	9 (12.0)	5 (7.8)	30 (13.8)
AST 増加	16 (10.7)	5 (6.7)	4 (6.3)	20 (9.2)
リンパ球減少症	9 (6.0)	3 (4.0)	4 (6.3)	14 (6.5)
高ビリルビン血症	8 (5.4)	1 (1.3)	3 (4.7)	12 (5.5)
AE, 全グレード (≥15%)				
ALT 増加	40 (27)	20 (27)	8 (13)	50 (23)
発熱	29 (19)	10 (13)	14 (22)	44 (20)
AST 増加	33 (22)	18 (24)	8 (13)	42 (19)
好酸球増加症	28 (18)	8 (11)	8 (13)	37 (17)
高ビリルビン血症	22 (15)	5 (7)	9 (14)	32 (15)
頭痛	13 (9)	7 (9)	10 (16)	24 (11)
鼻咽頭炎	11 (7)	15 (20)	10 (16)	21 (10)

^{a)} DUAL: 穿孔性十二指腸潰瘍 (n=1); 難聴 (n=1). ^{b)} DCV-TRIO: 胆嚢障害 (n=4); 高ビリルビン血症 (n=2); 発熱 (n=2); 肝腫大 (n=1); ALT 上昇 (n=1); AST 上昇 (n=1); C-反応性タンパク質増加 (n=1); INR 増加 (n=1); 多形紅斑 (n=1). ^{c)} 21 例中 15 例が SVR12 を達成し、このうち 4 週以上投与された 12 例は全例が SVR12 を達成した. GT: ジェノタイプ. (Chayama K, et al. 25th APASL 2016, Tokyo, Japan より改変)

方, Grade 3 又は 4 の高ビリルビン血症 (12 例) は 2 週目から 6 週目までに発現したが, 6 週目に発現した 1 例を除いて 4 週間未満の投与初期の発現であり, ほとんどは ALT 増加を伴わなかった. 6 週目に Grade 4 の高ビリルビン血症及び ALT 増加を同日に発現した患者 (77 歳の男性) は, ジェノタイプ 1b 未治療の代償性肝硬変の患者であり, DCV-TRIO 群にランダム化され, 43 日目に重篤な有害事象として高度の高ビリルビン血症と ALT 増加を発現し薬剤性肝障害が疑われて治験薬の投与を中止した. これらの事象はすべて 218 日目に回復し, SVR12 を達成した.

以上より, DCV-TRIO は, 肝硬変の有無や NS5A の耐性変異の有無に関わらず高い SVR12 達成割合を示し, おおむね忍容であることが示された.

4) 海外臨床試験

海外では, 欧米を中心とした 2 つの第Ⅲ相試験 (AI443102: Unity-1, AI443113: Unity-2) に加えて, 韓国, 台湾及びロシアにおいて第Ⅲ相試験 (AI443123: Unity-4) を実施した.

Unity-1 はジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験であり, SVR12 達成割合は 91.3% (379/415) で, そのうち未治療例が 92.0%, 既治療例

が 89.3% であった. またジェノタイプ別ではジェノタイプ 1a が 88.8% (270/304), ジェノタイプ 1b が 98.2% (109/111) であった (22). ジェノタイプ 1a で投与開始前より NS5A 耐性変異 (M28, Q30, L31 又は Y93) を有した患者の SVR12 達成割合は 74% (25/34), ジェノタイプ 1b では NS5A-L31 と Y93H の高度耐性例 1 例を含む NS5A 耐性変異 (L28, R30, L31, Y93) を有する患者において 100% (17/17) の SVR12 を達成した. 重篤な有害事象は死亡例 1 例を含む 7 例に発現し, いずれも治験薬との因果関係は否定された. 中止に至った有害事象は 1% 未満で Grade 3 の ALT 増加が 2 例に発現した. 10% 以上にみられた有害事象は頭痛, 倦怠感, 下痢, 嘔気であった.

Unity-2 はジェノタイプ 1 の代償性肝硬変を対象とした第Ⅲ相試験で, ジェノタイプ 1a 及び 1b の SVR12 達成割合はそれぞれ 88% (66/75) 及び 96% (26/27), また RBV 併用群ではそれぞれ 95% (70/74) 及び 100% (25/25) であった (23). 投与開始前 NS5A 耐性変異 (NS5A-28, 30, 31, 93) は, ジェノタイプ 1a の 149 例及び 1b の 52 例で確認され, NS5A 耐性を有する患者の SVR12 達成割合は, ジェノタイプ 1a で 87% (13/15), ジェノタイプ 1b で 100% (13/13) であり, NS5A-L31 と

Y93H の高度耐性を有する 1 例も SVR12 を達成した。安全性に関して、重篤な有害事象が 3 例に発現し因果関係ありと判断され、有害事象による中止例は 4 例であった。Grade 3 又は 4 の ALT 増加は 4 例にみられ、1 例は総ビリルビン上昇を伴った。

Unity-4 は、台湾 48% (81/169), 韓国 46% (78/169), ロシア 6% (10/169) の人種で構成され、代償性肝硬変は 14% (23/169) であった(24)。SVR12 達成割合は、全体で 98.8% (167/169), このうちジェノタイプ 1a が 100% (31/31), ジェノタイプ 1b が 100% (157/157), ジェノタイプ 6g が 50% (2/4) であった。また、ジェノタイプ 1 の肝硬変及び非肝硬変の SVR12 達成割合はいずれも 100% であった。ジェノタイプ 1b において 25 例の 16% に投与開始前 NS5A 耐性変異 (L31 : 4 例, Y93H : 20 例, L31 + Y93H : 1 例) がみられたが、全例 SVR12 を達成した。安全性に関して、4 例で Grade 3 又は 4 の ALT 増加により投与を中止したが、いずれも SVR12 を達成した。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として ALT 上昇が 4.1% (7/169) にみられ、総ビリルビン値異常はみられなかった。

以上より、海外で実施された 3 つの第Ⅲ相試験において高い SVR12 達成割合が示され、ジェノタイプ 1b については 96%~100% であり、特に難治とされる NS5A 耐性を有する代償性肝硬変例に対する SVR12 達成割合は 100% で、NA5A-L31 + Y93H 耐性変異を有する 3 例の高度耐性例に対しても SVR12 を達成した。安全性についてはいずれも良好な忍容性が確認された。

4. おわりに

ジメンシー配合錠は、これまでの pegIFN/RBV を含む治療法やダクラタスビル／アスナプレビル併用療法を上回る抗ウイルス効果が期待でき、この抗ウイルス効果は薬剤耐性遺伝子変異の有無やジェノタイプ 1a/1b によらず高いことが示唆された。また、固定用量配合剤による 1 日 2 回の 12 週間投与であり、患者の利便性の向上と誤投与や飲み忘れの防止に役立つと

期待される。一方、安全性はおおむね忍容であり、主要な安全性シグナルとして ALT・AST の上昇やビリルビンの上昇が考えられ、重度の肝障害に至るリスクに対する注意が必要であるものの、これらの事象は週 1 回の肝機能検査の実施により管理可能であると考えられた。したがって、ジメンシー配合錠のベネフィットはリスクを上回ると考える。

以上より、ジメンシー配合錠は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変に対する新たな治療選択肢として、特に合併症や併用薬のため他の DAA 療法が利用できない患者や他の DAA 療法によって SVR を達成できなかった患者に対して有用な治療法の一つになり得ると考える。

著者の利益相反：岩田博司, 石川博樹 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)。

文 献

- 1) Ishikawa H, et al. KAN·TAN·SUI. 2014;69:617-625.
- 2) ダクリンザ錠 添付文書 2017 年 3 月改訂 第 11 版.
- 3) スンベプラカプセル 添付文書 2017 年 3 月改訂 第 11 版.
- 4) Suzuki Y, et al. J Hepatol. 2013;58:655-662.
- 5) Kumada H, et al. Hepatology. 2014;59:2083-2091.
- 6) Kumada H, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:14-22.
- 7) Mizokami M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:645-653.
- 8) Chayama K, et al. Hepatology. 2015;61:1523-1532.
- 9) Kumada H, et al. Hepatology. 2015;62:1037-1046.
- 10) C 型肝炎治療ガイドライン 第 5.3 版 2017 年 3 月. 日本肝臓学会.
- 11) ジメンシー配合錠 添付文書 2017 年 2 月改訂 第 2 版.
- 12) Appel N, et al. PLoS Pathog. 2008;4:e1000035.
- 13) Gao M, et al. Curr Opin Virol. 2013;3:514-520.
- 14) McPhee F, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5387-5396.
- 15) Rigat L, et al. J Biol Chem. 2014;289:33456-33468.
- 16) Lemm JA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:3485-3495.
- 17) Pelosi LA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5230-5239.
- 18) Shiozaki T, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53:292-300.
- 19) Everson GT, et al. Liver Int. 2016;36:189-197.
- 20) Lok AS, et al. J Hepatol. 2014;60:490-499.
- 21) Toyota J, et al. J Gastroenterol. 2017;52:385-395.
- 22) Poordad F, et al. JAMA. 2015;313:1728-1735.
- 23) Muir A, et al. JAMA. 2015;313:1736-1744.
- 24) Kao JH, et al. J Gastroenterol Hepatol. doi:10.1111/jgh.13796