C 型肝炎治療ガイドライン

（第 3.1 版）

2014 年 10 月

日本肝臓学会
肝炎診療ガイドライン作成委員会　編

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会（五十音順）

朝比奈靖浩　東京医科歯科大学消化器内科・大学院肝臓病態制御学

泉　並木　武蔵野赤十字病院消化器科

熊田　博光　虎の門病院肝臓センター

黒崎　雅之　武蔵野赤十字病院消化器科

**小池　和彦　東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

鈴木　文孝　虎の門病院肝臓センター

*滝川　一　帝京大学医学部内科

田中　篤　帝京大学医学部内科

田中　榮司　信州大学医学部内科学講座2

田中　靖人　名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学（ウイルス学）・肝疾患センター

坪内　博仁　鹿児島市立病院

林　紀夫　関西労災病院

平松　直樹　大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

四柳　宏　東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

* 委員長　** 特別委員

Corresponding author:　田中　篤

〒173-8605　東京都板橋区加賀２－11－1　帝京大学医学部内科

Tel 03(3964)1211

Fax 03(3964)6627

Email a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

改訂履歴（今回の改訂個所は青字で記載）

2012 年 5 月　第 1 版

2013 年 8 月　第 1.1 版

- ALT の単位を U/l に修正
- テラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法の市販後の成績を追加
- これに伴い 1 型高ウイルス症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- Peg-IFN (IFN)少量長期投与についての記載を変更
- 文献リストをアップデート

2013 年 11 月　第 2 版

- シメプレビル+Peg-IFNα+リバビリン 3 剤併用療法臨床試験の結果を追加
- これに伴い「概要」、１型高ウイルス症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- IFN・リバビリンの投与量についての表を追加
- テラプレビルの治療成績についての図を追加
- 形式および段落ナンバーを「B 型肝炎治療ガイドライン（第 1.1 版)」に倣い変更

2014 年 9 月　第 3 版

- 「C 型肝炎の治療目標」を新たに記載
- 「C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の歴史」の項を追加
- 「SVR が得られた後のフォローアップの必要性」を「概要」へ移動
- ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法臨床試験の結果を追加
- これに伴い「概要」、１型高ウイルス症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- 「肝硬変に対する治療戦略」の項を新たに追加、推奨を変更
- C 型代償性肝硬変（１型高ウイルス）に対する治療フローチャートを作成
- ガイドライン作成委員の COI 情報を記載
- 「資料 4」として HCV 薬剤耐性変異測定検査依頼先を記載

2014 年 10 月　第 3.1 版

- ゲノタイプ 2 型再治療例に対するテラプレビルの適応追加を記載

C 型肝炎治療ガイドライン(第3版) 目次

1. 概　要・・1
1-1. C 型肝炎の治療目標・・1
1-2. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の歴史・・1
1-3. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象・・2
1-4. C 型肝炎に対する基本的治療方針・・・3
1-5. SVR が得られた後のフォローアップの必要性・・4
2. IFN とリバビリン・・5
2-1. IFN　・・5
2-1-1. IFNα・・5
2-1-2. PEG 化 IFNα・・5
2-1-3. IFNβ・・6
2-1-4. IFN の抗ウイルス作用・・・7
2-1-5. 副作用・・・7
2-1-6. Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b に違いはあるか　～治療効果・副作用～・・・・・・・・・・8
2-1-7. IFN 単独療法の肝細胞癌抑止効果・・・8
2-1-8. 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑止効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
2-1-9. IFN による肝細胞癌再発抑止効果・・11
2-2. リバビリン・・・11
2-2-1. 治療成績・・12
2-2-2. 副作用・・12
3. Direct Acting Antivirals (DAAs) ・・・13
3-1. テラプレビル・・・13
3-1-1. 治療成績・・13
3-1-1-1. 初回治療例(ゲノタイプ1型)・・13
3-1-1-2. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ1型)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15
3-1-1-3. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ 2 型)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
3-1-2. 副作用・・17
3-1-3. 薬剤相互作用・・19
3-1-4. 薬剤耐性・・20
3-2. シメプレビル・・・21
3-2-1. 治療成績・・21
3-2-1-1. 初回治療例・・21

3-2-1-2. 前治療再燃例・・24
3-2-1-3. 前治療無効例・・25
3-2-2. 副作用・・・26
3-2-3. 薬剤相互作用・・・26
3-2-4. 薬剤耐性・・27
3-3. ダクラタスビル・アスナプレビル・・28
3-3-1. ダクラタスビル・・・28
3-3-2. アスナプレビル・・・28
3-3-3. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29
3-3-3-1. 海外での成績・・29
3-3-3-2. 国内臨床試験の成績・・29
3-3-3-3. 副作用・・・32
3-3-3-4. 薬剤相互作用・・33
3-3-3-5. 薬剤耐性変異・・35
4. 慢性肝炎に対する治療戦略 ・・・37
4-1. ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・・・37
4-1-1. 初回治療における基本的治療方針・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
4-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・39
4-2-1. 再治療における治療効果予測・・40
4-2-2. 再治療における基本的治療方針・抗ウイルス療法の選択・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41
4-2-2-1. IFN (+リバビリン)治療・副作用中止例・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42
4-2-2-2.前治療再燃例・・42
4-2-2-3.前治療無効例・・42
4-2. ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量以外・・46
4-2-1. 初回治療・・46
4-2-1-1.ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・46
4-2-1-2.ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・46
4-2-1-3.ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47
4-2-2. 再治療・・・47
4-2-2-1.ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47
4-2-2-2.ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47
4-2-2-3.ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48
4-3. ALT 正常例への対応・・48
5. 肝硬変に対する治療戦略 ・・・49

5-1. 代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療・・49
5-1-1. Peg-IFN+リバビリン併用療法・・49
5-1-2. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・51
5-1-3. 1 型高ウイルス量・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択・・・・・・・・・・・・・・52
5-1-4. 1 型高ウイルス量以外の代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択・・・・・・・・・54
5-2. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・54
5-3. 血小板減少例に対する治療・・・54
6. 肝庇護療法・・ 55
6-1. ウルソデオキシコール酸（UDCA）・・ 55
6-2. 強力ネオミノファーゲンシー（SNMC）・・55
6-3. ウルソデオキシコール酸と強力ネオミノファーゲンシーの併用療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・56
7. 瀉血療法・・・ 56

文　献・・・58
COI 情報・・・73
資料1　治療フローチャート・・・74
資料2　治療中止基準・・78
資料3　ウイルス学的反応の定義・・・79
資料4　薬剤耐性変異測定・・・80

1．概要

C 型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus; HCV）は、1989 年、米国の Choo らによって発見され [1)]、従来、非 A 非B型肝炎と診断されていた症例の 90%以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上が HCV による肝障害であることが明らかとなった。現在、HCV キャリアは全世界で 1 億 7000 万人、本邦で 150 万～200 万人存在すると推定されている。HCV 感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約 30%であり、感染例の約 70%で HCV 感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性化した場合、ウイルスの自然排除は年率 0.2%と稀であり、HCV 感染による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 [2)]。

1-1．C 型肝炎の治療目標

C 型肝炎治療の目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCV の排除を目指す。事実、インターフェロン（interferon; IFN）治療によって HCV RNA の排除に成功した症例では、肝炎が鎮静化することが示され [3)]、さらにこうした症例では、肝病変進展や肝発癌が抑制されることも明らかにされている [4-7)]。ただし、IFN によって血中 HCV-RNA 持続陰性化（sustained virological response; SVR）が得られた症例においても、HCV の排除がそのまま肝発癌の抑止につながるわけではなく、後述の通り、3.3 年～8.0 年の平均観察期間で 0.9%～4.2%に発癌を認めている [7-14)]。さらに、今後臨床現場に導入される IFN フリーの DAAs（direct acting antivirals）によって HCV が排除された場合、IFN 治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点で明らかでない。従って、IFN あるいは DAAs によって HCV が排除された後でも、長期予後改善のため肝発癌に対するフォローアップを行う必要がある。ことに高齢かつ線維化が進行した高発癌リスク群では肝発癌に対する厳重な注意が必要である。

【Recommendation】

- **C 型肝炎治療の目標は、HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCV の排除を目指す。**
- **IFN 治療による HCV RNA 排除成功例においても、肝発癌は完全には抑制されない。**
- **IFN フリーの DAA によって HCV が排除された場合、IFN 治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点で明らかでない。**
- **抗ウイルス治療によって HCV が排除された後でも、長期予後改善のため肝発癌に対するフォローアップを行う必要がある。ことに高齢かつ線維化が進行した高発癌リスク群では肝発癌に対する厳重な注意が必要である。**

1-2．C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の歴史

IFN による治療は、1986 年、Hoofnagle らが、非 A 非 B 型肝炎に対してヒト組み換え IFNα を投与し、トランスアミナーゼの正常化を確認したことに始まり[15]、欧米で 1991 年、本邦では 1992 年から、C 型肝炎に対する IFN 治療の一般臨床での使用が開始された。IFN 単独療法からリバビリン併用療法、さらにペグインターフェロン（pegylated interferon; Peg-IFN）とリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス療法となったことにより著効(sustained virological response; SVR)率は向上したが、難治性である HCV ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例では同療法においても SVR 率が 40～50%であり、約半数の症例では HCV が排除できなかった。近年、治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して多くの新規抗ウイルス薬が開発され、2011 年 11 月には、第 1 世代プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルがゲノタイプ 1 型高ウイルス量例に対して一般臨床で使用可能となった。テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法により、初回治療の SVR 率は約 70%と向上し、抗ウイルス効果は増強したが、高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の出現、腎機能低下などの副作用を認めた[16-20]。そして、2013年 11 月には、第2世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル[21-23]がゲノタイプ 1 型高ウイルス量例に対して保険認可された。シメプレビル+Peg-IFN +リバビリン 3 剤併用療法の国内臨床試験では初回治療の SVR 率は約 90%まで向上し、副作用もプラセボ群とほぼ同等であった[21]。その後、2014 年 7 月には IFN フリーの DAA、プロテアーゼ阻害剤（アスナプレビル）と NS5A 阻害剤（ダクラタスビル）の併用療法が認可され、従来抗ウイルス療法が困難であった IFN 不適格例や IFN 無効例に対する治療が可能となり、国内臨床試験における SVR 率は 80～90%であった[24]。さらに、その他の第 2 世代プロテアーゼ阻害剤と Peg-IFN+リバビリンとの 3 剤併用療法[25]、ならびに IFN フリーの NS5A/NS5B 阻害剤やリバビリン併用療法[26-29]などの臨床試験が進んでいる。こうした次世代 DAAs (direct anti-viral agents)は、副作用が非常に少なく、またシメプレビル 3 剤併用あるいはそれ以上の抗ウイルス効果が報告されており、今後期待がもたれる。

C 型肝炎の治療方針は、以上の現況を踏まえ、個々の症例における現時点での抗ウイルス療法の適応を十分に考慮した上で決定する必要がある。

1-3. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象

一般に、HCV 持続感染者の肝病変は、ALT 上昇を伴って緩除に進み、線維化の進展とともに発癌リスクも高率になる[7]。逆に、肝に炎症や線維化のない正常肝からの発癌はほとんど認めない。したがって、肝の炎症を反映する ALT 値が上昇している症例(ALT 30 U/l 超)、あるいは、肝の線維化の程度を反映する血小板数が低下している症例(血小板数 15 万/μl 未満)は、原則として全例 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象となる。ALT 30 U/l 以内かつ血小板数 15 万/μl 以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める必要があるが、高齢者では ALT 30 U/l 以内かつ血小板数 15 万/μl 以上でも発癌リスクは低くはないことに留意すべきである。

また、早期のウイルス排除が必要とされるのは、高発癌リスク群である。C 型肝炎では、“高齢”、“線維化進展例”、“男性”の3因子が肝発癌に対する独立した危険因子であることが明らかになって

いる[4-6]。これらの因子を多くもつ症例は発癌リスクが特に高いため、早期に抗ウイルス療法の導入が考慮されるべきである。

【Recommendation】

- **ALT 値上昇例(ALT 30 U/l 超)、あるいは血小板数低下例(血小板数 15 万/μl 未満)の C 型慢性肝炎患者は、原則として全例抗ウイルス療法の治療対象である。**
- **ALT 30 U/l 以内、かつ血小板数 15 万/μl 以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める。ただし、高齢者では ALT 30 U/l 以内かつ血小板数 15 万/μl 以上でも発癌リスクは低くはないことに留意すべきである。**

1-4. C 型肝炎に対する基本的治療方針

本ガイドラインでは C 型肝炎における発癌リスクを考慮して、C 型慢性肝炎患者を高齢者・非高齢者、および線維化進展例・軽度例に分けて治療方針を策定した。C 型肝炎における肝発癌解析において、高齢者の定義は、55 歳、60 歳あるいは 65 歳以上など一定ではないが、一般に、高齢者の中でも年齢が上昇するにつれて発癌リスクは高い。本ガイドラインでは、65 歳を超えると肝発癌率が上昇すること[8]などに基づいて、“66 歳以上”を高齢者と定義した。また、線維化進展例は“肝線維化 F2 以上または血小板数 15 万/μl 未満”とするが、このなかでも“肝線維化 F3 以上または血小板数 12 万/μl 未満”では特に発癌リスクが高いことに留意する必要がある。

高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では、治療への認容性が許せば、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入するべきであり、高齢、あるいは線維化進展いずれかのみの症例でも早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。ただし、特に発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例では治療効果不良例があり、抗ウイルス療法を導入した場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。一方、低発癌リスク群である非高齢かつ非線維化進展例では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決めることとし、本ガイドラインでは治療待機も可能とした。ただし、待機が可能な未承認薬剤は、第 3 相臨床試験における有効性ならびに安全性に対する評価が終了し、製造承認申請がなされたものである。

また、いずれの群においても、ウイルス排除を目的とした抗ウイルス療法が現時点で困難であり、ALT が異常値(30 U/l 超)の場合は、肝庇護療法(SNMC、UDCA)を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。こうした治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。これらの治療によって、ALT を 30 U/l 以下に保つことを目標とし、できるだけ低値になるようにコントロールする。特に、発癌リスクの高い群では、厳密な ALT コントロールが必要である。なお、Peg-IFN (IFN)少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善(40 U/l 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は、中止する[30, 31]。

【Recommendation】

- 本ガイドラインでは C 型肝炎における発癌リスクを考慮して、C 型慢性肝炎患者を高齢者・非高齢者、および線維化進展例・軽度例に分けて治療方針を策定した。
- 高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では、治療への認容性を考慮しつつ、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。
- 高齢者や線維化進展例に抗ウイルス療法を導入する場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療効果不良例を早期に見極める治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。
- 低発癌リスク群（非高齢かつ非線維化進展例）では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。
- ウイルス排除ができない場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指して肝庇護療法を行う。また、肝炎鎮静化を目指したPeg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。これらの治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。
- 治療中止基準： Peg-IFN (IFN)少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善(40 U/l 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は、中止する。

1-5. SVR が得られた後のフォローアップの必要性

SVR は抗ウイルス治療終了後 24 週時点における HCV RNA の陰性化と定義される。IFN 治療後の SVR 例における HCV RNA の陰性化は通常持続的であり、IFN+リバビリン併用療法による SVR 例の持続陰性化率は、平均 5.6 年（1 年～8.3 年）の経過観察において 99%～100%と報告されている[32, 33]。一方、2000 年より以前に行われた検討では HCV RNA の持続陰性化率は 96%～98%と報告されやや低率であった[34-38]。その要因として、これらの検討では IFN 単独療法が主体であったことや、当時は HCV RNA の検出感度が低く SVR 判定に偽陽性が存在したことが考えられる。

IFN 治療によって SVR が達成されると HCV RNA の持続陰性化が得られ、C 型肝炎からの発癌リスクは有意に低下する[5-7, 11, 39]。しかしその一方で、SVR 達成例においても経過観察中に肝癌を発症することが報告されている。SVR 後の肝発癌に関してはわが国からの報告が多く[7-14]、平均観察期間 3.3 年～8.0 年における発癌率は 0.9%～4.2%と報告され、発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられている。SVR が得られてから発癌までの期間の多くは 10 年以内であるが、10 年以上経過した後に発癌した症例の報告も散見される。従って、IFN 治療による SVR 後における肝発癌のスクリーニング期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR 後 5～10 年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

また、今後臨床現場に導入される IFN フリーの DAAs によって SVR が得られた場合、IFN による

SVR と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点でエビデンスがない。従って、DAA による HCV 排除後は、さらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展例においては厳重にフォローアップを行うことが推奨される。

【Recommendation】

- **IFN による SVR 後の発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられ、これらのリスク因子に応じて著効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。**
- **IFN フリーの DAAs によって SVR が得られた場合、IFN による SVR と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点でエビデンスがなく、さらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展例においては厳重にフォローアップを行うことが推奨される。**

2. IFN とリバビリン

2-1. IFN

C 型慢性肝炎治療に認可されている IFN にはα型とβ型がある。α型にはポリエチレングリコール(polyethylene glycol; PEG)が IFN に結合しているか否かにより、非 PEG 化製剤と PEG 化製剤がある。前者には天然型 IFNα と遺伝子組み換えの IFNα-2b があり、後者には Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b がある。β型は天然型 IFNβ で非 PEG 化製剤である。

2-1-1. IFNα

PEG 化していない通常型の IFN は不安定で血中半減期は 3～8 時間と短く、24 時間後には検出感度以下となる [40]。したがって、C 型慢性肝炎治療においては少なくとも週 3 回の投与を必要とする。また、非 PEG 化 IFN は IFN 血中濃度の上昇・下降を繰り返すため発熱・悪寒・頭痛などの副作用をきたしやすい。これらの点において、非 PEG 化 IFN のうち天然型 IFNα は自己注射が認可されており、2 週毎の通院で良いのみならず、夜間就寝前に自己注射することで血中濃度をコルチゾールの体内変動に適応させることが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できる [41-43]。

2-1-2. PEG 化 IFNα

PEG は水溶性の中性分子でそれ自体に毒性はなく、エチレンオキサイド・サブユニットの数で分子量が規定される。IFN を PEG 化する目的は、体内での薬物動態を変化させること、宿主の免疫系による認識・排除から IFN を守ることの 2 点である。Peg-IFN には、IFNα-2a に 40kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFNα-2a と、IFNα-2b に 12kD の一本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFNα-2b があり、それぞれの最大血中濃度（Cmax）は投与後 72～96 時間および 15～44 時間で、単回投与によりそれぞれ約 168 時間および 80 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される [44]。このように IFN に結合する PEG の分子量が大きくなると薬物の体内貯留時間が延長するが、それに反比例して薬効が低下し、Peg-IFNα-2a の IFN 活性は非 PEG 化 IFNα-2a の 7%であるのに比し、

Peg-IFNα-2b では非 PEG 化 IFNα-2b の 28%と後者の方が高い。したがって、実際の抗ウイルス効果は、体内貯留時間と IFN 活性のバランスおよび患者の体格や体重などにより複雑に規定される。Peg-IFNα-2a は単独投与およびリバビリンとの併用が健康保険適用となっており、Peg-IFNα-2b はリバビリンとの併用のみが適用となっている。

これら 2 種類の PEG 化 IFNα はそれぞれ標準投与量が異なる。C 型慢性肝炎においては、Peg-IFNα-2a は標準投与量が 180μg/週に固定されているが、Peg-IFNα-2b は体重により投与量が異なり、1.5μg/kg/週が標準投与量である(表1)。

表 1 C 型慢性肝炎における Peg-IFNα-2a、Peg-IFNα-2b、リバビリンの投与量(文献[45, 46]より)

体重 (kg)	Peg-IFNα-2a (μg)	Peg-IFNα-2b (μg)	Ribavirin (mg)
35～45	180	60	600
46～60		80	600
61～75		100	800
76～80		120	800
81～90		120	1000
91～120		150	1000

2-1-3. IFNβ

IFNβ は天然型で、非 PEG 化製剤が使用可能であり、単独投与またはリバビリンとの併用が保険適用となっている。静注または点滴静注で投与され週 3 回以上の投与を行う。IFNβ は IFNα と共通の I 型 IFN 受容体に結合し抗ウイルス効果は IFNα と同等であるが、副作用のプロフィールが IFNα とは異なる。すなわち、天然型 IFNβ +リバビリン併用療法を行った HCV ゲノタイプ 1b 型 40 例を解析した後ろ向き研究では、Peg-IFNα+リバビリン併用療法に比し副作用中止が低く、血小板数の低下が軽微であった[47]。また、IFNα による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例においても、天然型 IFNβ+リバビリン併用療法はうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示された[48-50]。したがって、うつなどで IFNα が投与できない症例では、天然型 IFNβ を用いた IFN 治療が推奨される。

また、Peg-IFNα+リバビリン療法無効例の 15%に IFNα に対する中和抗体が検出されたとの報告がある[51]。IFNα 中和抗体は IFNβ の抗ウイルス活性を阻害しないため、この中和抗体が原因となり Peg-IFNα+リバビリン療法が無効となる症例では、天然型 IFNβ への切り替えが考慮される。

また天然型 IFNβ は 1 日 2 分割投与で用いられることがあり、HCV 動態からみた抗ウイルス効果は 1 日 1 回投与に比し強力である[52]。Peg-IFNα+リバビリン療法の導入療法として IFNβ 2 分割投与が試みられている[53]。

2-1-4. IFN の抗ウイルス作用 [54-56]

IFN は標的細胞膜上の I 型 IFN 受容体に結合することにより作用する。I 型 IFN 受容体は IFN α、β に共通であり、IFN α または β が受容体に結合することによりチロシン型蛋白リン酸化酵素である JAK1 が活性化され、IFN 受容体の細胞内ドメインのチロシン残基のリン酸化を引き起こす結果、STAT1 のリン酸化および 2 量体形成が起こり、これが核内へと情報を伝達する。核内に情報が伝達されると、IFN 誘導遺伝子(IFN stimulated genes; ISGs)が誘導・増強される。ISG は多種多様であり、種々の抗ウイルス遺伝子、免疫調節遺伝子が含まれ、これらの遺伝子が誘導され蛋白が発現することにより、抗ウイルス効果が発揮されると考えられている。

2-1-5. 副作用

IFN 治療に関連した副作用はほぼ全ての患者に認められる。中でも全身倦怠感・発熱・頭痛・関節痛などのインフルエンザ様症状は最もよく認められる副作用で、60%～95%の患者に認められる。インフルエンザ様症状に対しては、消炎解熱鎮痛剤の投与により多くはコントロール可能である。血液検査所見では白血球減少がみられ、1000/mm^3 未満に低下する症例が約 60%に認められる。しかし、好中球減少に関わる重篤な感染症は少ないと考えられている [57]。白血球・好中球と血小板の減少は投与開始 4 週目までに進行し、その後定常状態になることが多い。抑うつ・不眠などの精神症状も 5%～10%に認められ、うつの既往や治療前精神症状がある症例で起こりやすい [58]。精神症状は、うつ特異的症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ [59-61]、前者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬が効果的である。また、IFN は慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫性疾患合併例では IFN 投与に際し厳重な注意が必要である。間質性肺炎も副作用として報告され、重篤となり生命の危険が生じることがある。治療開始 2 か月以降や治療後期に起こることが多い。乾性咳や呼吸困難などの呼吸器症状が出現した際には、速やかに胸部 CT を行うなど迅速かつ適切な対応が必要である。間質性肺炎の診断に血中 KL-6 の測定も有用である。その他、心筋症、眼底出血などが副作用として挙げられる。

PEG 化 IFN の副作用プロフィールは非 PEG 化製剤と若干異なる。わが国における Peg-IFN α-2a 単独投与の臨床試験において、非 PEG 化 IFN α-2a よりも発生頻度が高かった副作用は、注射部位の発赤などの皮膚症状と、白血球や血小板などの血球系の減少であった。一方、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感・食欲低下などの軽～中等度の副作用は通常型 IFN α-2a より軽度であった [62]。

【Recommendation】

- **IFN の副作用には、インフルエンザ様症状、血球減少、精神症状、自己免疫現象、間質性肺炎、心筋症、眼底出血が挙げられる。**
- **IFN の PEG 化により IFN 血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ症状は軽減する。**
- **天然型 IFN α を自己注射により夜間投与することでインフルエンザ様症状が軽減する。**

- うつ症状など IFNα不耐応の症例では IFNβの投与を考慮する。

2-1-6. Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b に違いはあるか　～治療効果・副作用～

現在わが国では、Peg-IFN+リバビリン併用療法に対して Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b の 2 種類の PEG 化製剤が使用可能である。これら 2 剤の有効性を比較した海外における代表的な研究としては McHutchison らによる報告が挙げられる[63]。この研究では 118 施設におけるゲノタイプ 1 型の IFN 未治療例 3070 例を対象とし RCT により比較したところ、SVR 率は Peg-IFNα-2a 180μg 群で 40.9%、Peg-IFNα-2b 1.5μg/kg 群で 39.8%と差はなく、認容性についても両製剤間に有意差を認めなかった。一方、イタリアより単施設におけるゲノタイプ 1～4 型の IFN 未治療例 441 例あるいは 320 例を対象とした RCT が2報報告されており、これらの結果では有害事象の発現頻度に有意差はなかったが、SVR 率は Peg-IFNα-2a 群の方が Peg-IFNα-2b 群に比し有意に高かった[64, 65]。最近両剤の有効性と安全性について、12 報の RCT を検討した systematic review が報告されており[66]、治療中止に至る有害事象では両剤に差を認めなかったが、8 報の RCT を基にした overall の SVR 率は、Peg-IFNα-2a 群が 47%、Peg-IFNα-2b 群が 41%であり、Peg-IFNα-2a 群では有意に高いことが示された（リスク比 1.11、95%信頼区間 1.04-1.19、p=0.004）。しかしながら、検討対象としたそれぞれの RCT には HCV ゲノタイプ・人種・Peg-IFNα-2b 投与量などの heterogeneity がみられること、さらに症例数や脱落症例などの面で RCT として必ずしも良質ではないなどの問題が指摘されており、また有害事象に関わるデータも限定的であることから、どちらの製剤を推奨するかの結論には至っていない。わが国においても、両剤を比較した RCT が施行されているが未だ最終的な報告はなされていない。

従って、現時点で Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b とは有効性・副作用の観点からほぼ同等と考えられ、実臨床においてはどちらかの製剤を推奨するという明確なエビデンスはない。治療効果のさらなる向上のためには、個々の症例におけるリバビリンなどの薬剤投与量や治療期間の最適化、またそれぞれの症例における治療効果規定因子を考慮した治療計画の策定および副作用のコントロールがより重要であると考えられる。

2-1-7. IFN 単独療法の肝細胞癌抑止効果

IFN 治療による肝細胞癌抑止効果については、わが国からの報告が多い。Ikeda らは初回 IFN 単独療法を施行した C 型慢性肝炎症例において、治療効果別にみた累積肝細胞癌発症率を後ろ向きに検討し、10 年累積発癌率は無治療群(n = 452)が 12.0%、非 SVR かつ ALT 異常の IFN 無効群(n = 1,076)が 15.0%であったのに対し、SVR 群(n = 676)では 1.5%と有意に低率であり発癌抑制効果が認められた。また非 SVR でも ALT が正常化したいわゆる不完全著効群（n = 298）でも 10 年累積発癌率は 2.0%と低下していた[5]。同様の報告は Imai ら[39]や Kasahara ら[6]からも報告され、IFN 投与による ALT 正常化群で累積発癌率が低かった。また、Yoshida らは 2,890 例の大規模後ろ向き研究により、IFN 投与による SVR が発癌抑止因子となることを報告し、ALT が正常の 2 倍以下に改善す

ることでも発癌抑制効果がある可能性を示した[7]。また、IFN 著効例の肝線維化進展率は平均 −0.28/年と計算され、ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し、非著効例でも −0.02/年と線維化の進展抑制が認められることを報告した。また、Okanoue らも線維化進展度別の発癌抑止効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している[11]。さらに、Nishiguchi らは C 型肝硬変患者における前向き検討を行い、IFN の投与による HCV 駆除または ALT 値の持続的正常化により肝癌発生および肝不全発症のリスクが有意に軽減されることを示した[67]。

一方海外では、Di Bisceglie らが Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial (HALT-C 試験)を行い、Peg-IFNα+リバビリン併用療法の非著効例における Peg-IFNα少量維持療法の発癌を含む肝疾患関連イベントの抑制効果を、前向きに無作為比較検討した[68]。すなわち、先行する Peg-IFNα+リバビリン併用療法でウイルス学的著効が得られなかった C 型慢性肝炎線維化進展例および肝硬変例 1050 例からなるコホートを対象として、これらを Peg-IFNα-2a 90μg を 3.5 年間投与する群と無治療対照群とに無作為割付し、観察期間中における死亡、肝発癌、肝不全の発症、組織学的線維化の悪化をエンドポイントとして比較検討した。その結果、経過観察 3.8 年の時点でいずれかのエンドポイントに至った症例は計 157 例で、Peg-IFNα少量維持療法群 34.1%・無治療群 33.8%であり、両群間に有意差を認めなかった(HR 1.01、95%信頼区間: 0.81-1.27)[68]。さらに本コホートにおける発癌リスクも検討されており、中央値 4.6 年(最長 6.7 年)の観察期間中、48 例(4.8%)に肝発癌を認めたが、Peg-IFNα少量維持療法群における累積 5 年肝発癌率は 5.4%で、無治療群 5.0%との間に有意差はなかった(p = 0.78)[69]。したがってこの段階では、Peg-IFNα+リバビリン併用療法の非著効例における Peg-IFNα少量維持療法には、肝疾患関連イベント全体および肝発癌の抑制効果はないと結論された。同様の結果は、Peg-IFNα−2b を用いた検討でも報告されている[70]。

その後、HALT-C 試験の追跡結果の報告が Lok らによりなされた[71]。観察期間を前回の解析よりさらに中央値で 6.1 年(最大 8.7 年)まで延長したところ、全体で 88 例(8.4%)の肝発癌を認めた。肝硬変・非肝硬変全体で見ると累積 7 年発癌率は Peg-IFNα治療群・無治療群それぞれ 7.2%と 9.6%で有意差を認めず(HR 0.77、95%信頼区間:0.51-1.18、p = 0.24)、発癌抑制効果は明らかではなかった。しかし肝硬変患者のみに限って解析すると、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFNα治療群で 7.8%であったのに対して無治療群では 24.2%であり、Peg-IFNαの少量維持療法群において有意に発癌リスクが低下した(HR 0.45、95%信頼区間:0.24-0.83、p = 0.01)。もっともこの効果は非肝硬変患者では有意ではなく、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFNα治療群で 8.3%、無治療群では 6.8%と Peg-IFNα治療群でむしろ高い傾向を認めた(HR 1.44、95%信頼区間: 0.77-2.69、p = 0.26)[71]。

この HALT-C 試験の結果を受けて、わが国においても Peg-IFNα−2a 単独療法の発癌抑止効果が多施設共同研究により検証された。すなわち、59 例の Peg-IFNα−2a 単独投与群と年齢、性別、線維化の程度、血小板数および血清ビリルビン値をマッチさせた非 IFN 投与群 59 例とを比較したところ、累積発癌率は Peg-IFNα−2a 単独投与群で有意に低値であり(p = 0.0187)、相対危険度は

0.167 であった [31]。Peg-IFNα-2a 単独投与群における発癌率の低下は線維化進展例(F3-4)で特に顕著であった(p = 0.0036、相対危険度 0.0847)。さらに、HCV RNA が陰性化しなくとも、投与 24 週目の ALT 40 IU/l 未満、AFP 10 ng/ml 未満のいずれかが達成できた症例において発癌率が有意に低値であった [31]。Peg-IFNα-2a 単独投与による ALT および AFP 低下効果は、わが国から報告がなされている [72, 73]。

HALT-C 試験の結果は、観察期間を延長することにより肝硬変に限れば海外においても IFN 少量維持療法の発癌抑止効果が証明されたと理解できるが、非肝硬変症例を含めた全症例では明らかではなく、また Peg-IFN 少量維持療法の肝発癌抑制効果は 4 年以上経過しないと現れないことを示唆している。一方わが国では、先に述べたように IFN 治療による ALT 値の持続正常化によって肝癌発生が抑制される可能性も示唆されており、十分なエビデンスの集積が必要である。このように HALT-C 試験の結果とわが国における知見は若干相違しているが、その理由として、従来から、前者における対象の平均年齢が 52 歳とわが国における C 型慢性肝炎患者の平均年齢より若年であり、全体の発癌率も低率であることが指摘されてきた。C 型慢性肝炎においては肝線維化が同程度であっても高齢者の方が若年者に比し明らかに発癌リスクが高い一方、肝硬変では発癌リスクに年齢による有意な差がないことがわが国の Asahina らにより報告されており [8]、わが国と米国における C 型肝炎患者の年齢と発癌リスクの差が HALT-C 試験における非肝硬変例の結果に影響している可能性は否定できない。さらに、HALT-C 試験のコホートからは相当数の死亡または肝移植イベントが発生しており [74]、その頻度が非肝硬変群において Peg-IFN 少量維持療法の有無によって有意に異なることも明らかとなっている。これら死亡または肝移植イベントは発癌のリスク解析においてバイアスを生む原因となる。以上より、IFN 少量維持療法に関わる一連の試験の結果の解釈には一定の注意が必要である。以上より、わが国における IFN 少量維持療法に関わる現在のエビデンスとしては、「IFN 少量維持療法を施行した、または施行し得た症例において、ALT または AFP が低下した症例では、結果として累積発癌率が低率であった。」と理解される。

2-1-8. 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑止効果

上述のように、わが国の C 型肝炎患者の年齢は欧米に比して高齢であり、高齢者では他の発癌リスクを補正しても発癌リスクが高い [8]。また高齢者でも SVR によって肝発癌は有意に抑制されるものの、非高齢者に比べて SVR が得られない症例や副作用による中止例が多い [8]。このような治療効果や副作用の観点から、わが国では高齢者に対し、ウイルス駆除目的ではなく ALT の改善を目的とした IFN 単独長期療法が行われることがあり、その結果として肝発癌が抑制される可能性もある。

高齢者における IFN の発癌抑制効果について、Arase らは 60 歳以上の C 型慢性肝炎または肝硬変患者 120 例に対して天然型 IFNα 3MU 週 3 回投与を平均 2.47 年施行し、年齢と性別をマッチさせた 240 例の非 IFN 投与群と比較した。その結果 10 年発癌率は IFN 治療群 17.3%、非 IFN 治療群 32.8%で、発癌の相対危険度は 0.3 であったとしている [30]。とくに、IFN 治療群では有意に AFP が低下し、AFP が 10 ng/ml 未満の症例では発癌が少なかった。また、Nomura らも 60 歳以上の HCV

ゲノタイプ 1 型患者 44 例を対象とし、天然型 IFN 3MU 週 3 回投与を 3 年間行い、年齢、性別、肝組織所見をマッチさせた 44 例の非 IFN 治療例と比較した結果、累積発癌率は有意に IFN 治療群において低いことを報告している[75]。

【Recommendation】

- **IFN 治療により HCV が排除されると肝発癌リスクは低下する。**
- **HCV 排除が困難な症例では、ALT または AFP の低下を目的とした IFN 単独療法を行うことも1つの選択肢であるが、発癌抑制効果については十分なエビデンスの集積が必要である。**

2-1-9. IFN による肝細胞癌再発抑止効果

IFN は未だ発癌していない C 型慢性肝炎・肝硬変例に対して、発癌抑止を目的として投与されるだけではなく、既に肝細胞癌を発症した症例に対しても、肝癌の局所根治が得られた症例に対して再発抑止、生存率の改善をめざして投与される。Shiratori らはエタノール局注療法で根治した肝細胞癌症例を IFN48 週治療群と非治療群に無作為割付けし、その再発率と予後を検討した[76]。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、2 回目以降の肝癌再発は有意に IFN 治療群で低く生命予後も良好であったことを報告し、肝細胞癌根治後における IFN 療法の有用性を示した。また、Sakaguchi および Kudo らは局所根治が得られた肝細胞癌症例 127 例に対して IFNα-2b または Peg-IFNα-2a による少量長期療法を行い、性別・年齢・血小板数をマッチさせた非 IFN 投与例と比較した結果、初回を除いた 2 回目以降の再発率の有意な低下と生存率の改善を示し、生存に対するリスク比は 0.21 と報告した[77, 78]。また、肝動脈塞栓術やラジオ波焼灼術後にリバビリン併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告もある[79]。

【Recommendation】

肝細胞癌根治後の IFN 治療により肝細胞癌の再発抑制と生命予後の改善が期待できる。

2-2. リバビリン(ribavirin)

リバビリンは、グアノシンと化学構造が類似したプリンヌクレオシドアナログで、RNA および DNA ウイルスに幅広い抗ウイルス活性を示す[80]。リバビリンの作用機序として、Th1 優位の免疫誘導作用、ウイルスの変異誘導、RNA ポリメラーゼの抑制、細胞内 GTP の枯渇作用などが推察されている[81]。C 型慢性肝炎に対するリバビリンの単独投与では、ALT 改善効果はあるものの、HCV RNA 量の低下や肝組織の改善効果は認められない[82-84]。しかし、IFNα-2b とリバビリンの併用投与は、IFNα-2b 単独投与よりもウイルス排除効果および ALT 改善効果が優れている[85]。

リバビリンは主に PEG 化 IFN 製剤である Peg-IFNα-2a または Peg-IFNα-2b との併用で用いられる。Peg-IFN+リバビリン併用療法では Peg-IFN 単独療法と比べ、より高率に治療終了時の HCV RNA 陰性化が得られるが、最も重要な点はリバビリン併用により治療終了後の再燃率が著明に低下することである[86, 87]。現在、国内では Peg-IFN 製剤の他に、通常型 IFN である IFNα-2b、IFNβと

の併用が可能である。C 型慢性肝炎に対するリバビリンの一日投与量は、投与開始前の Hb が 14 g/dl 以上の場合、体重 60 kg 以下では 600 mg、61～80 kg で 800 mg、80 kg 超では 1,000 mg である[88, 89](表 1)。

2-2-1. 治療成績

Peg-IFN とリバビリン併用療法の有効性は 2 つの国内第 3 相臨床試験で報告されている[90, 91]。国内臨床研究では、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量(>100 KIU/ml)症例に対する Peg-IFNα-2b+リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 48%(121/254)であり、Peg-IFNα-2a+リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 59%(57/96)である[91, 92]。一方、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量症例以外では、Peg-IFNα-2b+リバビリン併用 24 週投与により、89% (40/45)と高い SVR 率が得られている[93]。

2-2-2. 副作用

リバビリンは 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。内服 1～2 時間で血中濃度は最大となり、連日投与では血中濃度が平衡化されるのに約 4～8 週を要する。リバビリンには蓄積性があり、肝臓内、赤血球内、筋肉内に長期間残存する。排泄は主に腎臓で行われるため、腎疾患や腎機能障害のある患者に対しては慎重に投与する必要がある。クレアチニン・クリアランスが 50 ml/min 以下の症例では禁忌である。また、透析ではリバビリンを除去できないことから、透析中の腎不全患者には原則禁忌となっている。

リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈など)を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。Peg-IFNα-2b+リバビリン併用療法の国内臨床試験では、貧血による副作用のため、20%の症例でリバビリンの減量が、8～11%の症例で治療の中断が必要であった。投与開始前の Hb 濃度 14 g/dl 未満、好中球数 2,000/μl あるいは血小板数 12 万/μl 未満の患者、および女性では薬剤の減量を要する頻度が高くなる。特に、65 歳以上で Hb 13 g/dl 以下の症例では、80%で Peg-IFN ないしリバビリンの減量が必要であった。治療開始 2 週後に Hb が 2 g/dl 以上減少した症例では貧血による治療中止率が高いため、この時点でリバビリンを 200 mg 減量することが提唱されている[94]。投与中に Hb 低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準(心疾患のない症例)は、Hb が 10 g/dl 未満で 200 mg(1,000 mg 投与例は 400 mg)減量、8.5 g/dl 未満で中止となっている[88, 89]。なお、国内臨床試験の成績では、Peg-IFN とリバビリンの減量が不要であった場合の SVR 率は 62.5%であったのに対し、Peg-IFN あるいはリバビリンの減量・休薬を必要とした場合の SVR 率は 45.7～53.3%、薬剤の投与中止に至った場合の SVR 率は 19.2%と低下していた[91]。したがって、SVR を得るためには、Hb の低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である。

Peg-IFN+リバビリン併用療法中の高度貧血に 20 番染色体上の inosinetriphosphatase (ITPA)遺伝子とその近傍の SNPs (rs7270101、rs1127354)が関与することが明らかにされている[95, 96]。ITPA 遺伝子多型(rs1127354)の CC ゲノタイプ (major-homo)では CA+AA ゲノタイプに比較し、治療開始後の Hb 値の低下がより顕著であり、CC ゲノタイプはリバビリン減量に寄与する独立因子であった[97]。

したがって、CC ゲノタイプの Hb 低値例では治療中の貧血の進行に注意を要する。

その他のリバビリンに関する副作用として、リンパ球減少、高尿酸血症、瘙痒感、皮疹、咳嗽、鼻閉などがある。また、リバビリンは動物実験において催奇形性が報告されており、妊娠中ないし妊娠している可能性のある女性患者、授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、精液中への移行も否定できないことから、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して投与する場合は治療中および治療終了後 6 カ月間避妊を指示する必要がある。

【Recommendation】

- **Peg-IFN+リバビリン併用療法では、Peg-IFN 単独療法と比べ、より高率に治療終了時の HCV RNA 陰性化が得られ、治療終了後の再燃率も著明に低下する。**
- **リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。**
- **SVR を得るためには、Hb の低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である。**
- **Peg-IFN+リバビリン併用療法中の高度貧血に inosinetriphosphatase (ITPA)遺伝子の SNPs(rs7270101、rs1127354)が関与する。**
- **催奇形性の懸念があることから、妊娠中・授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合は避妊を指示する必要がある。**

3. Direct Acting Antivirals (DAAs)

3-1. テラプレビル(telaprevir)

テラプレビルは、α-ketoamide 系列の最適化により見出された経口投与可能な抗ウイルス薬である[98]。プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルは、HCV の増殖に重要な役割を果たしている HCV 遺伝子非構造蛋白である NS3-4A プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を強力に阻害する[99]。特にゲノタイプ 1 型の HCV に対するウイルス増殖抑制作用が強い。テラプレビルは、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量(5.0 LogIU/ml 以上)の C 型慢性肝炎の治療に対して Peg-IFN とリバビリンとの併用療法として 2011 年 9 月日本で薬事承認された。さらに 2014 年 9 月には、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎における IFN(+RBV)治療による前治療再燃・無効例に対しても適応追加された。

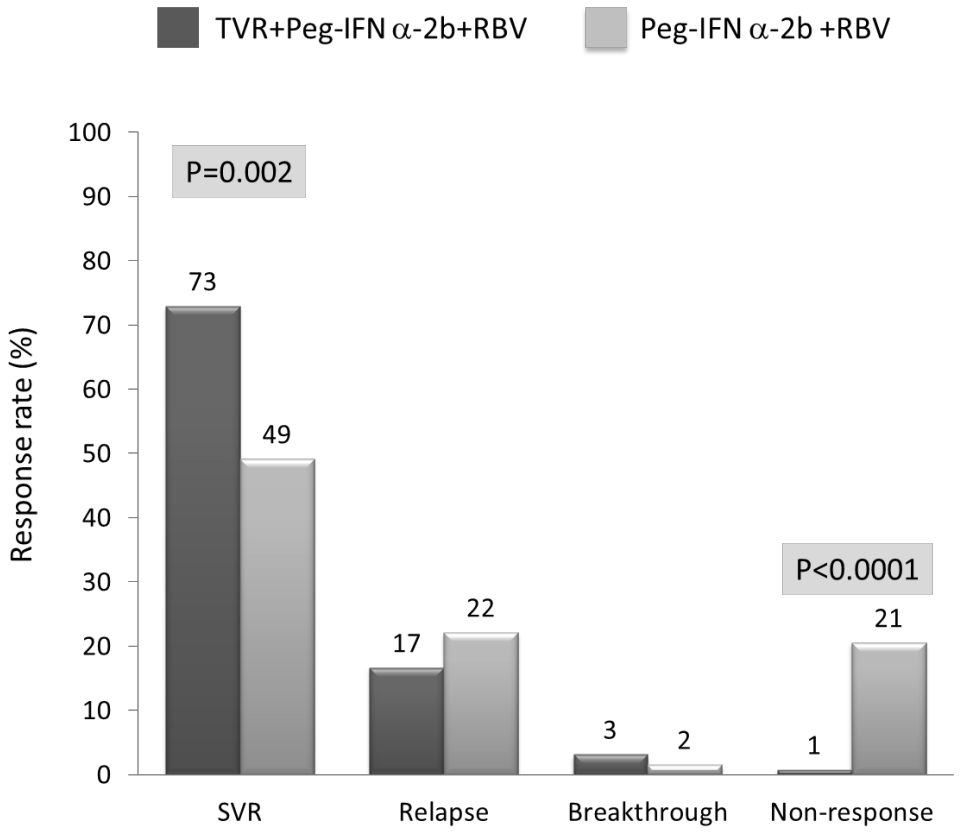
3-1-1. 治療成績

3-1-1-1. 初回治療例(ゲノタイプ1型)

テラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療期間は 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFNα-2b+リバビリンの 2 剤を併用する。日本で行われた IFN 初回投与例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の第 3 相試験(対象年齢 65 歳以下)では、

SVR 率は 73%(92/126 例)であり、対照群である Peg-IFN α-2b+リバビリン 2 剤併用療法 48 週(49%; 31/63 例)よりも有意に高率であった(図 1)[18]。また再燃は 17% (21/126 例)、breakthrough は 3% (4/126 例) 、無効は 1% (1/126 例)であった。性別・開始時のウイルス量は SVR に対して関連はなかったが、50 歳未満では 50 歳以上よりも SVR 率は高かった(85% vs. 67%, P=0.034)。

図 1 テラプレビル+Peg-IFN α-2b+リバビリン 3 剤併用療法の初回治療例(ゲノタイプ1型)に対する治療成績(文献 [18]より)



薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、3 剤とも中止がなかった例の SVR 率は 84%(66/79 例)、テラプレビルのみ中止例では 60% (12/20 例)、3 剤中止例では 52% (14/27 例)であった。またテラプレビルのアドヒアランス 60%以上で SVR 率 79% (85/108 例)と高率であったが、アドヒアランス 60%未満では SVR 率 39%(7/18 例)であった。Peg-IFN α-2b のアドヒアランスは 80%以上で SVR 率 84% (68/81 例)と高率であり、アドヒアランス 80%以下では SVR 率 60%以下であった。リバビリンは、アドヒアランス 80%以上では SVR 率 93%(13/14 例)と高率であり、アドヒアランスの低下とともに SVR 率も低下するが、アドヒアランス 20%未満でも 53% (8/15 例)であった。

ウイルス動態からみると RVR 達成例の SVR 率は 75%(81/108 例)、非達成例では 61%(11/18 例)であった。また eRVR 達成例の SVR 率は 80%(70/88 例)、非達成例では 58%(22/38 例)であった(表 2)。

表2　テラプレビル+Peg-IFN α-2b+リバビリン 3 剤併用療法の RVR・eRVR 達成率別にみた治療成績（SVR 率、%）（ゲノタイプ1型）（文献[16, 18]より）

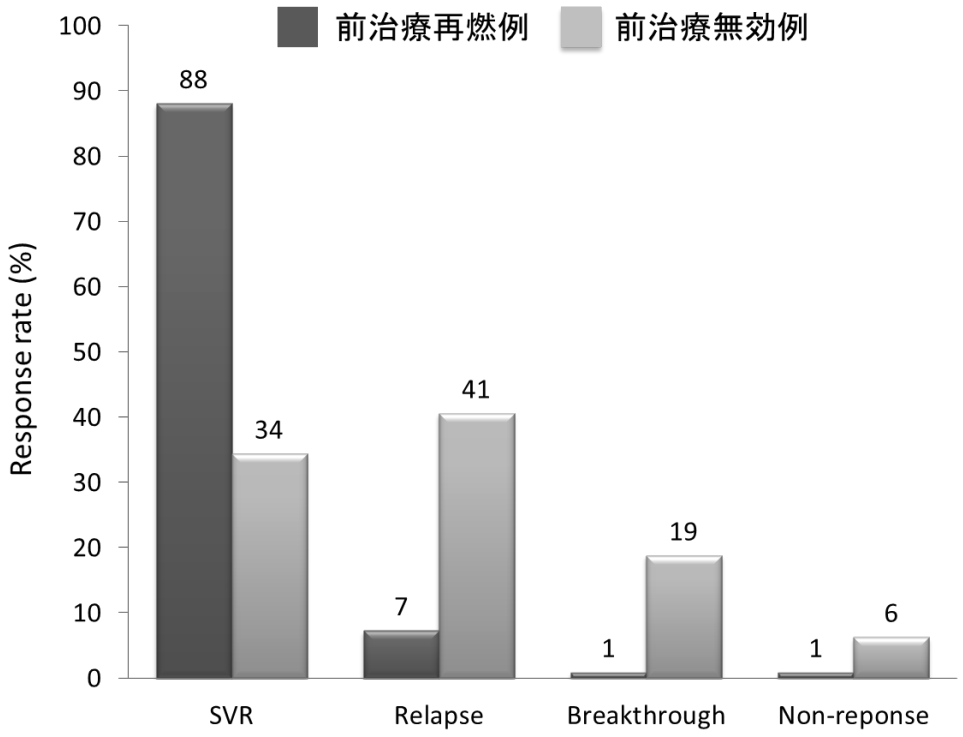
	RVR		eRVR	
	達成	非達成	達成	非達成
初回治療	75% (81/108)	61% (11/18)	80% (70/88)	58% (22/38)
再燃	92% (90/98)	55% (6/11)	96% (84/88)	57% (12/21)
無効	39% (9/23)	22% (2/9)	47% (9/19)	15% (2/13)

なお、国内ではテラプレビルの初回投与量として 1500mg/日が選択される症例が少なくないが、市販後使用成績調査の中間報告では、初回投与例に対する投与量 2250mg/日・2250mg 未満/日それぞれにおける SVR 率はほぼ同等であったとされている。

3-1-1-2. 前治療再燃例、無効例（ゲノタイプ1型）

日本で行われた前治療再燃例・無効例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の成績では、前治療再燃例・無効例における SVR 率はそれぞれ 88%（96/109 例）、34%(11/32 例)であった（図2）[16]。性別、年齢、開始時のウイルス量は SVR に関連がなかった。薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、前治療再燃例ではテラプレビルが 40%以上投与された場合、91%(93/102 例)の SVR 率であり、40%未満では 43%（3/7 例）であった。前治療無効例ではテラプレビルが 80%以上投与された場合でも 40%（10/25 例）の SVR 率であり、60-80%の場合は 17%(1/6 例)であった。Peg-IFN α-2b のアドヒアランスについては、前治療再燃例では 40%以上で SVR 率 80% 以上であったが、前治療無効例では 80%以上の症例でのみ SVR 例(48%; 11/23 例)が認められた。リバビリンのアドヒアランスは前治療再燃例では 20%以上でも SVR 率 85%以上と高率であったが、前治療無効例では 40-80%のアドヒアランスで 33-38%の SVR 率であった。

図 2　テラプレビル+Peg-IFN α-2b+リバビリン 3 剤併用療法の前治療再燃例・無効例（ゲノタイプ1型）に対する治療成績（文献 [16]より）



ウイルス動態からみると再燃例における SVR 率は RVR 達成例 92%（90/98 例）、非達成例 55%（6/11 例）であり、前治療無効例では RVR 達成例 39%（9/23 例）、非達成例 22%（2/9 例）であった。eRVR でみると、前治療再燃例での SVR 率は eRVR 達成例 96%（84/88 例）・非達成例 57%（12/21 例）、前治療無効例では eRVR 達成例 47%（9/19 例）・非達成例では 15%（2/13 例）であった（表 2）。

また、市販後使用成績調査における初回投与量 2250mg/日・2250mg 未満/日の比較では、再燃例でも SVR 率はほぼ同等であり、投与量による影響はみられなかった。

市販後の成績としてはこの他にも、国内のグループからは 60 歳以下・60 歳超の 2 群でテラプレビル（2250mg/日）+Peg-IFN α-2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療効果を比較した成績が発表されている [100]。これによれば、治療中止率は両群間で差はなく、60 歳以下・60 歳超での SVR 率はそれぞれ 83.9%、76.6%で有意差はみられなかった。SVR に寄与する因子は IL28B 遺伝子変異と RVR 達成のみで、年齢は無関係であったと報告している。

3-1-1-3. 前治療再燃例、無効例（ゲノタイプ2型）

ゲノタイプ 2 型に対する国内第 3 相臨床試験は、IFN ないし Peg-IFN±RBV の前治療における再燃例、および無効例を対象として行われた [101]。テラプレビルの投与量は 2250mg/日、投与期間はゲノタイプ 1 型と同じく 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFN

α-2b+リバビリンの2剤併用である。再燃例におけるSVRは88%(95/108例)、無効例では50%(5/10例)であった。

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型IFN初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法24週投与でのSVR率は73%であり、対照群であるPeg-IFNα-2b+リバビリン2剤併用療法48週(49%)よりも有意に高率であった。
- ゲノタイプ1型 IFN 再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法24週投与でのSVR率は、それぞれ88%、34%であった。
- ゲノタイプ2型再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法24週投与でのSVR率は、それぞれ88%、50%であった。

3-1-2. 副作用

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では、Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法よりも副作用は増加する。このうち重要な副作用は、皮膚症状、貧血、血中クレアチニン増加(腎障害)、高尿酸血症である。

皮膚症状は、85% (226/267 例)の患者に発現し、重症度は 2 剤併用療法よりも高かった。発現時期は投与開始7日目までに56%(150/267例)、28日目までに77%(205/267例)の患者に認められた[102)]。5%(19/355例)の症例では体表面積の50%を超えて出現した。発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴う症例が7%に認められ、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)および粘膜症状を伴う多型紅班など、重篤な皮疹が 1.5% (4/267 例)に出現した。従って、皮膚症状に対しては厳重な注意が必要である。皮膚症状に対する処置は皮膚科医との連携のもと、その程度に応じてステロイド剤の外用・抗アレルギー剤の内服、さらに重症例ではステロイド剤の全身投与など適切な治療を早期に行う必要がある。多くの症例では、ステロイド剤の外用、抗アレルギー剤の内服で管理可能である。ただし、皮膚症状が出現した際には肝臓専門医が自ら処置を行うのではなく、軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきであり、その後も十分な連携が必要である。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもと決定する必要がある。

貧血は Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法でも重要な副作用の一つであり、ITPA 遺伝子の SNP (rs1127354)が治療中の Hb 値の低下に密接に関係する[95, 96, 103)]。テラプレビルを併用した3剤併用療法の場合は2剤併用療法よりもさらに貧血の進行が強い。初回治療例を対象とした国内臨床試験では、Grade 1 の貧血(Hb 9.5～11.0 g/dl)はテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用、Peg-IFN+リバビリン2剤併用それぞれにおいて39.7%、50.8%の頻度で出現したが、Grade 2(Hb 8.0～9.5 g/dl)はそれぞれ27.0%、17.5%であり、Grade 3(Hb <8.0 g/dl)の貧血は3剤併用群だけにしか出現しなか

った[18]。また 3 剤併用療法では貧血による治療中止率も高い。

テラプレビルを併用した 3 剤併用療法でも、2 剤併用療法と同じく、ITPA 遺伝子が CC ゲノタイプの症例では CA/AA ゲノタイプの症例よりも治療開始早期において Hb 値の低下は有意に大きく、CC ゲノタイプの症例では治療開始後 4 週目まで急速な Hb 値の低下がみられる[104]。治療開始後 4 週目の時点で Hb 値が 11.0 g/dl 未満に低下することに関係する因子は、女性、BMI < 23、ITPA 遺伝子の CC ゲノタイプ、年齢 50 歳以上であった。また投与中に Hb 値が中止基準である 8.5 g/dl 未満に低下することに関係する因子は体重 60 kg 未満、年齢 61 歳以上であった。このような因子を持った症例では Hb 値の推移に十分注意する必要がある。

貧血の進行に対しては Hb 値を頻回に測定し、リバビリンを早期に減量して対処すべきである。前に述べたように、初回治療例・再燃例に対する国内臨床試験では、治療効果に対するリバビリン減量の影響は比較的小さいことが報告されており[16, 18]、ことに再燃例ではリバビリンを最低 20%投与していれば 85%以上の SVR が得られている[16]。

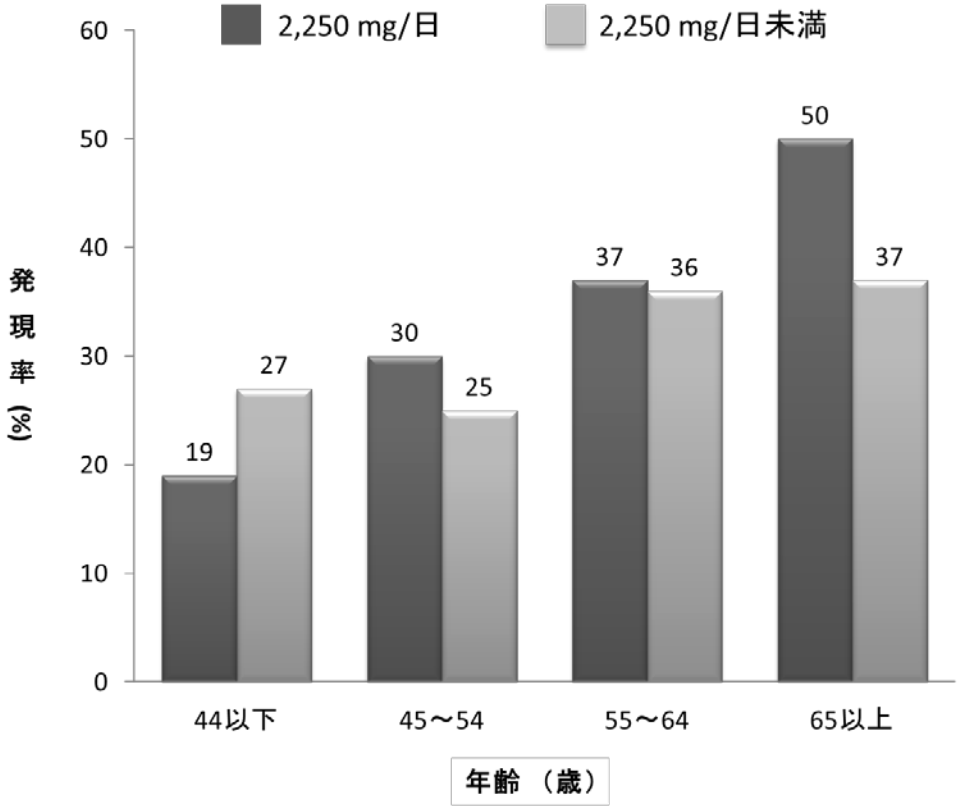
その他注意すべき点として、市販後調査でテラプレビル投与初期に血中クレアチニン増加（腎障害）、高尿酸血症が出現することが明らかになった。多くの症例では投与開始 1 週間以内に出現しており、投与開始直後には血中クレアチニン・尿酸値の上昇に注意が必要である。血中クレアチニンが上昇した場合は、テラプレビルの減量も考慮して対処すべきである。尿酸値の上昇には尿酸降下薬を速やかに使用すべきである。また、テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の国内臨床試験において、肝硬変症例は対象とされておらず、肝硬変への安全性は確認されていない。3 剤併用療法には肝硬変に対する保険適用はないことに留意すべきである。

なお、市販後調査の結果から、65 歳以上の症例において重篤な副作用の発現率が投与量によって異なることが明らかとなった（図3）[105]。すなわち、65 歳までの症例では投与量による副作用発現率に差はみられないが、65 歳以上の症例では 2250mg/日投与例で 50%、2250mg/日未満投与例で 37%と報告されており、65 歳以上の症例では副作用を予防するため減量投与が必要である可能性が示唆された。

【Recommendation】

- **テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では重篤な皮膚症状が生じうる。皮膚症状が出現した際には軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきである。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもとに決定する。**
- **貧血の進行に対しては Hb 値を定期的に測定し、リバビリンの減量により対処する。**
- **投与開始初期に血中クレアチニン・尿酸値が上昇することがある。**
- **肝硬変に対する安全性は確認されておらず、保険適用はない。**
- **市販後調査の結果では、65 歳以上の症例では副作用を予防するため減量投与が必要である可能性が示唆された。**

図3　テラプレビル 3 剤併用療法における年齢別・テラプレビル初回投与量別の重篤な副作用発現率（市販後使用成績調査 [105]より）



3-1-3. 薬剤相互作用

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害することから、同じく CYP3A4/5 の基質となる併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用した際にはテラプレビルの血中濃度が低下する可能性がある。このため、多数の薬剤が併用禁忌とされている（表3）ほか、併用注意薬も多数存在する [106]。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

- **テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害し、またその基質となることから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。**

表3　テラプレビルとの併用禁忌薬及び主な商品名（文献[106]より）

併用禁忌薬	主な商品名
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン
ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール
フレカイニド酢酸塩	タンボコール
プロパフェノン塩酸塩	プロノン等
アミオダロン塩酸塩	アンカロン
ピモジド	オーラップ
エルゴタミン酒石酸塩	クリアミン
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	ジヒデルゴット等
エルゴメトリンマレイン酸塩	エルゴメトリンマレイン酸塩
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	メテルギン等
トリアゾラム	ハルシオン等
ロバスタチン/シンバスタチン	リポバス等
アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール，カデュエット
アルフゾシンバルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ
シルデナフィルクエン酸塩（肺高血圧症を適応とする場合）	レバチオ
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）	アドシルカ
ブロナンセリン	ロナセン
コルヒチン（肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合）	コルヒチン
リファンピシン	アプテシン，リファジン，リマクタン等

3-1-4. 薬剤耐性

テラプレビルの耐性変異（V36, T54, R155, A156, V170）は単独投与で viral breakthrough になった症例から報告[107-109]されたが、3 剤併用療法のウイルス学的不応例や再燃例からも報告されている[110, 111]。治療中のテラプレビル耐性の出現率は初回治療例で 12%、治療経験例では 22%と報告されている。また viral breakthrough、ウイルス学的不応例や再燃例の 80-90%に耐性ウイルスが検出されるという報告もある[112]。このような耐性ウイルスはゲノタイプ 1a で 1b よりも高率に出現する。このような耐性ウイルスの多くは治療終了後、時間の経過とともに検出されなくなっていく[108, 109]。

3-2. シメプレビル（simeprevir）

C 型肝炎ウイルスの NS3-4A プロテアーゼに対する阻害剤は、分子構造の違いにより 2 群に分けられる。一つは分枝のない直鎖状構造(linear)をとる薬剤であり、もう一つは分子内に大環状構造(macrocyclic)をもつ薬剤である。大環状の小分子化合物は、治療ターゲットとなる蛋白質に対する親和性や特異性に優れている[113]。テラプレビルが直鎖状の第一世代プロテアーゼ阻害剤であるのに対し、シメプレビルは初期のプロテアーゼ阻害剤の最適化過程で発見された大環状の第二世代プロテアーゼ阻害剤である[114]。構造の違いにより薬剤耐性プロフィールも異なることが in vitro の薬剤耐性試験により示されており、シメプレビルはテラプレビル耐性変異のうち 155 番、156 番のアミノ酸変異に対しては交叉耐性を示すが、36 番、54 番、170 番のアミノ酸変異に対しては感受性があり、一方 80 番、168 番のアミノ酸変異はシメプレビルに対してのみ耐性がある[115]。薬物動態試験により、シメプレビルは 1 日 1 回の投与で 24 時間後においても有効血中濃度が持続することが示されている[116]。シメプレビルは、ゲノタイプ 1、2、4、5、6 型の HCV に対する阻害活性を有するが、特にゲノタイプ 1a・1b 型に対するウイルス増殖抑制作用が強く、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量(5.0 Log IU/ml 以上)の C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN とリバビリンとの併用療法として、2013 年 9 月薬事承認された。

3-2-1. 治療成績

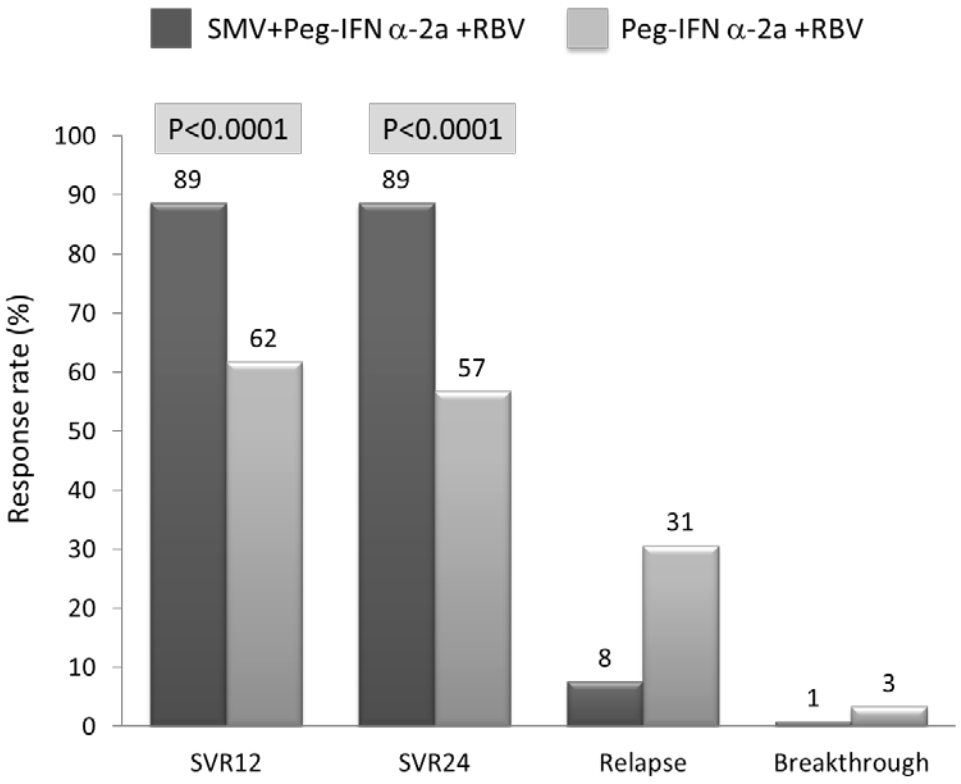
ゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎に対するシメプレビル+Peg-IFN α+リバビリン 3 剤併用療法の臨床第 2 相試験として、日本国内では DRAGON 試験[117]（初回治療例）、海外では PILLAR 試験[118]（初回治療例）、ASPIRE 試験（前治療再燃例、前治療無効例）[119]が行われた。これらの試験の結果を踏まえ、第 3 相試験におけるシメプレビルの用量は、日本国内では 100mg（1 日 1 回）、海外では 150mg（1 日 1 回）に設定された。臨床第 3 相試験としては、日本国内では CONCERTO-1 試験[21]（初回治療例）、CONCERTO-2 試験（前治療無効例）[22]、CONCERTO-3 試験（前治療再燃例）[22]、CONCERTO-4 試験（初回治療例、前治療再燃例、前治療無効例）[23]、海外では QUEST-1 試験[120]（初回治療例）、QUEST-2 試験[121]（初回治療例）、PROMISE 試験（前治療再燃例）[122]が施行され、その成績が報告された。日本国内での臨床試験における対象症例は、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量(5.0 Log IU/ml 以上)の C 型慢性肝炎（肝硬変を除外）で、年齢は 20～70 歳であった。

3-2-1-1. 初回治療例

日本国内でおこなわれた IFN 初回治療例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-1 試験[21]は、はじめの 12 週間はシメプレビル 100mg（1日1回）+Peg-IFN α-2a+リバビリンの 3 剤を投与し、その後に response-guide で Peg-IFN α-2a+リバビリンの 2 剤を 12 週ないし 36 週追加投与するプロトコールで行われた。Response-guide の方法は、治療 4 週時の HCV RNA が 1.2 Log IU/mL 未満または陰性かつ 12 週時の HCV RNA が陰性の場合には Peg-IFN α-2a+リバビリンを 12 週間投与（総治療期間 24 週）し、それ以外は 36 週間投与（総治療期間 48 週）というものである。結果と

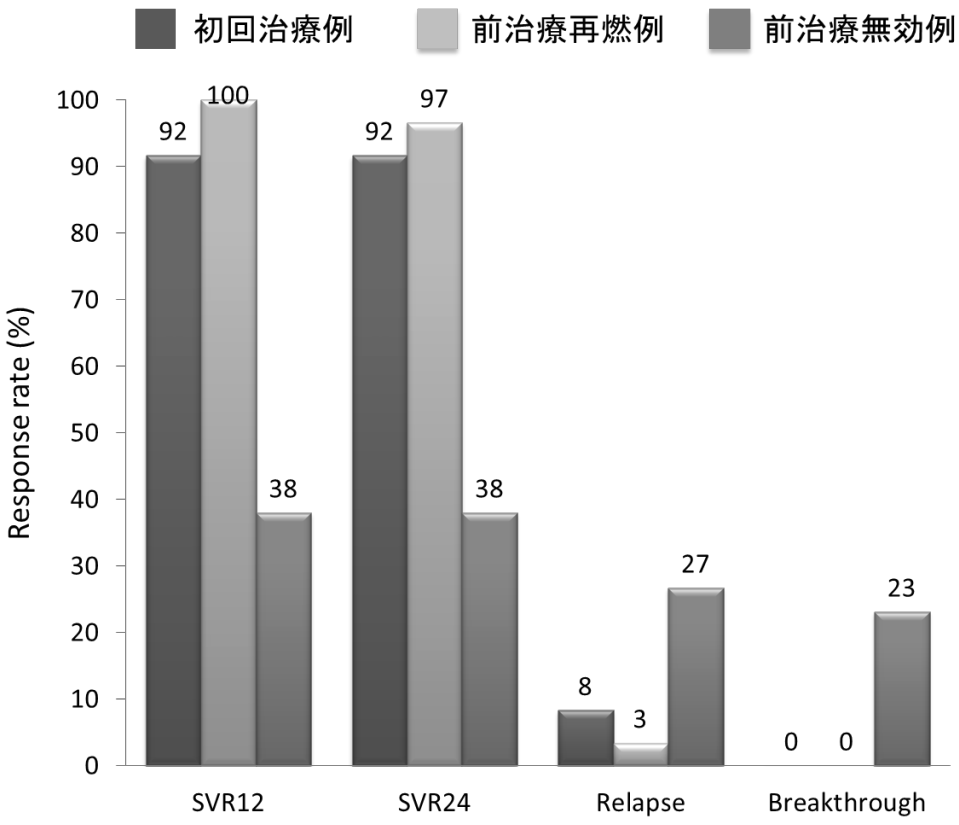
して、99%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。SVR24 は 89%（109/123 例）であり、対照群における 57%（34/60 例）よりも有意に高率であった（図 4）。

図４　シメプレビル+Peg-IFN α -2a+リバビリン 3 剤併用療法の初回治療例に対する治療成績（CONCERTO-1 試験）[21]



IFN 初回治療例に対する CONCERTO-4 試験 [23]では、Peg-IFN α -2b を使用し、治療期間も CONCERTO-1 試験と同様の response-guide で設定されたが、全例が response-guide の基準に合致し 24 週間治療となり、SVR24 は 92%（22/24 例）であった（図5）。

図5　シメプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法の初回治療例、前治療再燃例、前治療無効例に対する治療成績（CONCERTO-4 試験）[23)]*



＊ シメプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリンの投与期間：初回治療例と前治療再燃例では 24 週、　前治療無効例では 48 週

海外で行われた QUEST-1 試験 [120)]では、シメプレビル 150mg（1 日 1 回）+Peg-IFNα-2a+リバビリンの 3 剤を 12 週投与し、その後に CONCERTO-1 試験と同様の response-guide で治療期間が設定され、85%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 80%、ゲノタイプ 1b に限ると 90%（105/117）であった。QUEST-2 試験 [121)]では Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b の 2 群を設定し、治療期間は QUEST-1 試験と同様のプロトコールで行われた。91%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 81%、ゲノタイプ 1b に限ると 82%（123/150）であった。Peg-IFNα-2a と Peg-IFNα-2b の SVR12 はそれぞれ 88%と 78%であった。いずれの試験においてもシメプレビル併用療法は Peg-IFNα+リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し、有意に SVR が高率であった。

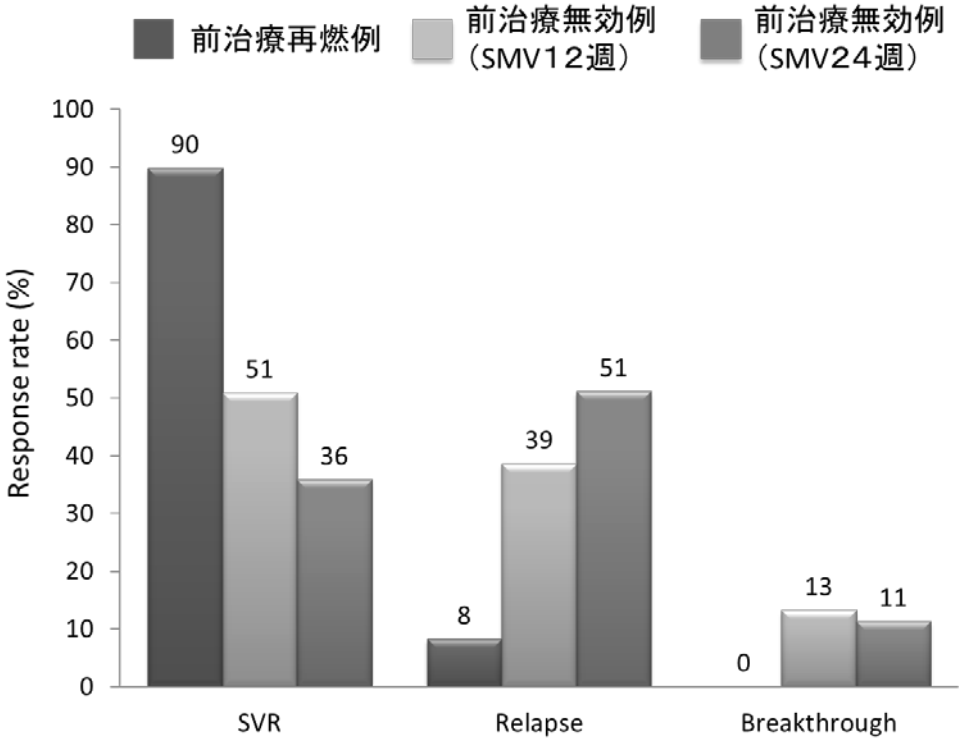
このように、シメプレビル併用療法の臨床試験は 4-12 週の治療反応性に基づき治療期間を 24 週ないしは 48 週に設定するプロトコールで行われたが、ほとんどの症例が 24 週投与となった。IFN

初回治療例における SVR 率は国内臨床試験では 89～92%、海外臨床試験のゲノタイプ 1b では 82～90%であり、Peg-IFN α+リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し有意に高率であった。

3-2-1-2. 前治療再燃例

日本国内でおこなわれた IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-3 試験 [22]は CONCERTO-1 試験と同様の治療プロトコールで行われ、全例が response-guide の基準に合致し 24 週間治療となった。SVR24 は 90%(44/49 例)であった(図6)。同じく再燃例に対する CONCERTO-4 試験 [23]では、Peg-IFN α-2b を使用し CONCERTO-3 試験 [22]と同様の治療プロトコールで行われ、全例が response-guide の基準に合致し 24 週間治療となった。SVR24 は 97%(28/29 例)であった(図5)。

図6 シメプレビル+Peg-IFN α-2a+リバビリン 3 剤併用療法の前治療再燃例・無効例に対する治療成績(CONCERTO-2、CONCERTO-3 試験)[22]



海外で行われた IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の PROMISE 試験 [122]は QUEST-1 試験と同様のプロトコールで行われた。93%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 79%でゲノタイプ 1b では 86%(128/149)であった。

このように、IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の臨床試験でもほとんどの症例が 24 週投与となり、SVR 率は国内臨床試験では 90～97%、海外臨床試験のゲノタイプ 1b では 86%であり、Peg-IFN α+リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し有意に高率であった。

3-2-1-3. 前治療無効例

日本国内でおこなわれた IFN 前治療無効例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-2 試験[22]では、シメプレビル+Peg-IFN α-2a+リバビリンの 3 剤を 12 週投与する群（シメプレビル 12 週）と 24 週投与する群（シメプレビル 24 週）が設定された。いずれの群でも CONCERTO-1 と同様の基準で response-guide により総治療期間が設定され、24 週まで投与された症例のうちそれぞれ 96％、98%の症例が response-guide の基準に合致し総投与期間は 24 週となった。SVR24 はシメプレビル 12 週群では 51％（27/53 例）、シメプレビル 24 週群では 36%（19/53）であった（図6）。一方 CONCERTO-4 試験[23]では、IFN 前治療無効例に対してシメプレビル+Peg-IFN α-2b+リバビリンの 3 剤を 12 週投与した後に Peg-IFN α-2b+リバビリンを 36 週間投与し、総治療期間 48 週であり、SVR24 は 38％（10/26 例）であった（図5）。

日本国内の CONCERTO-2、CONCERTO-4試験は前治療無効例を対象としたものだが、無効例を前治療の 12 週時点で HCV RNA が 2.0 Log IU/mL 以上減少した partial responder と、それ以外の null responder とに層別化した解析は行われていない。一方、海外で行われた第 II 相の ASPIRE 試験[119]は、前治療再燃例と無効例を対象とした試験であるが、無効例を partial responder と null responder とに分けて治療成績を報告している。ASPIRE 試験では、総治療期間 48 週間のうちシメプレビル+Peg-IFN α-2a+リバビリンの 3 剤を 12 週間あるいは 24 週間投与した後 Peg-IFN α-2a+リバビリンを追加する2群と、3 剤を 48 週間投与する群、合計 3 群に割り付けした。シメプレビルの用量は 100mg および 150mg の 2 用量を設定した。シメプレビル 12 週、24 週、48 週投与群の SVR 率はシメプレビル 100mg では 70%、66%、61%、シメプレビル 150mg では 67%、72%、80%であり、シメプレビル投与期間で SVR 率に差を認めなかった。前治療再燃例における SVR はシメプレビル 100mg と 150mg ともに 85%であった。一方前治療無効例のうち partial responder と null responder の SVR はシメプレビル 100mg では 57%と 46%、シメプレビル 150mg では 75%と 51%であり、前治療無効例の中でも partial responder では null responder と比較し SVR 率が高いことが示された。特に日本人に多いゲノタイプ 1b に限定すると、partial responder と null responder の SVR はシメプレビル 100mg では 68%と 56%、シメプレビル 150mg では 88%と 58%であった[119]。

【Recommendation】

- **IFN 初回治療例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の SVR 率は Peg-IFN α+リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し有意に高率である。**
- **IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の SVR 率は高く、90～97％である。**

- **IFN 前治療無効例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の SVR 率は 36～51％である。**
- **海外臨床試験では、IFN 前治療無効例のなかでも partial responder の SVR 率は null responder と比較して高率であることが示されたが、日本人に関するデータはない。**

3-2-2. 副作用

CONCERT-1 試験[21]における治療完遂率は 92.7%であり、有害事象で治療中止に至った症例は 4.9%のみで、対照群である Peg-IFN α-2a+リバビリン 2 剤併用療法における 8.3％と差がなかった。

シメプレビル投与群においてビリルビン上昇が 40.7%で観察されたが、AST、ALT の上昇は伴わない一過性の軽度の上昇であり、1.1-1.5 mg/dl が 25.2%、1.6-2.5 mg/dl が 14.6%、2.6-5.0 mg/dl が 0.8%であり、5.0 mg/dl 超の上昇はなかった。ビリルビン上昇は、肝トランスポーターの活性阻害が原因と報告されている[123]。

貧血、皮膚症状、腎障害、高尿酸血症、全身倦怠感、消化器症状、および他の副作用については、種類および頻度はシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法と Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法で同等である。貧血の頻度、程度はシメプレビル併用療法と Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法で同等であり、シメプレビル併用療法においては、ヘモグロビン最低値が 10.6 g/dl 以上が 29.3%、Grade 1 の貧血（Hb 9.5-10.5 g/dl）が 41.5%、Grade 2 の貧血(Hb 8.0-9.4 g/dl)が 29.3%であり、Grade 3（Hb 8.0 g/dl 未満）の貧血はなかった。

皮膚症状は 57.7%の患者に発現したが Grade 1 または 2 であり、発現頻度、重症度、中止率は対象群と同様であった。スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)などの重篤な皮疹はなかった。

【Recommendation】

- **シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では、肝トランスポーター活性の阻害により一過性に軽度のビリルビン上昇がみられることがある。**
- **その他の副作用の種類と頻度は Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法と同等であり、治療完遂率は高い。**

3-2-3. 薬剤相互作用

シメプレビルは主に CYP3A により代謝されることから、CYP3A の阻害薬や誘導薬との併用によりシメプレビルの血中濃度に影響を与える可能性がある。特に CYP3A を強く誘導する薬剤と併用した際には代謝が促進されて血中濃度が著しく低下し、効果が減弱する可能性がある。このため、以下の薬剤が併用禁忌とされている（表 4）[124]。また、シメプレビルは OATP1B1 と P 糖蛋白質を阻害するため、OATP1B1 や P 糖蛋白質を介して輸送される薬剤と併用した際に併用薬の血中濃度を上昇させる可能性があるので、添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

- シメプレビルは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝され、また OATP1B1 とＰ糖蛋白質を阻害することから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

表４　シメプレビルとの併用禁忌薬及び主な商品名 [124]

併用禁忌薬	主な商品名
エファビレンツ	ストックリン
リファンプシン	リファジン
リファブチン	ミコブティン

3-2-4. 薬剤耐性

前治療無効・再燃例に対する CONCERTO-2、3試験 [22]において、breakthrough、投与中のウイルス効果が不十分で中止基準に合致、投与終了時 HCV RNA 陽性、および投与後の再燃が認められた Failure 例を対象として NS3 プロテアーゼ領域の遺伝子変異が検討されている。Failure 例 61 例のうち 59 例で遺伝子変異が検討可能であり、うち 54 例（92%）でシメプレビルに対して耐性を有する変異が検出された。そのほとんどが 168 番のアミノ酸変異（54 例中 52 例）であり、42 例は D168V を含む変異（D168V の単独変異が 35 例、混合変異・多重変異が 7 例）、10 例は D168A/H/T/E/X の単独あるいは混合変異であった。168 番のアミノ酸変異が検出されなかった 2 症例では、1 例は Q80L 単独変異、1 例は Q80K と R155K の混合変異であった。本試験の対象の 97%はゲノタイプ 1b であるが、海外の ASPIRE 試験においてもゲノタイプ 1b ではシメプレビルに対する耐性変異は D168V がほとんどを占めること、これに対してゲノタイプ 1a では主として R155K であることが報告されている [125]。

海外の臨床試験では、ゲノタイプ 1a において治療開始前に Q80K の遺伝子多型があると SVR 率が低下する可能性が報告された [119-121]。Q80K の遺伝子多型はゲノタイプ 1a の 23-41%で検出されるため、治療効果予測因子となる可能性がある。ゲノタイプ 1b においては、Q80K の遺伝子多型は稀である [119]。

【Recommendation】

- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が無効となった症例では、高率に耐性変異が検出される。ゲノタイプ 1b では、ほとんどが D168V 変異である。
- ゲノタイプ 1a において治療開始前に Q80K の遺伝子多型があると SVR 率が低下する可能性がある。ゲノタイプ 1b では、同遺伝子多型は稀である。

3-3. ダクラタスビル（daclatasvir）・アスナプレビル（asunaprevir）

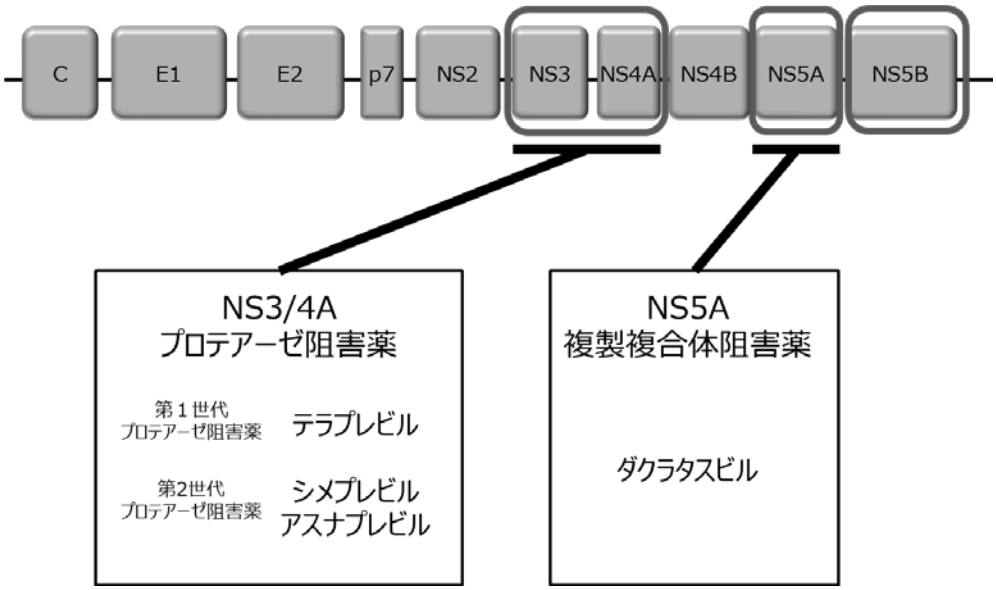
3-3-1. ダクラタスビル

ダクラタスビルは初めて開発され臨床応用されたNS5A阻害剤である（図7）[126]。HCVの非構造蛋白領域NS5Aは、447アミノ酸残基からなるリン酸化蛋白をコードする領域である。この領域にはIFN治療の効果に関係するInterferon sensitivity determining region (ISDR; aa2209-2248)やIFN+RBV治療の効果に関係するinterferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR; aa2334-2379)が存在している。NS5Aの機能については十分に判明していないが、ウイルスRNA複製に重要な役割を果たしているものと考えられており、ことにHCVの粒子形成においてコア蛋白とNS5A蛋白が相互作用することが推定されている。NS5A阻害剤は低分子阻害剤であり、ウイルス増殖抑制に大きな効果が期待されている。ダクラタスビルはクラス初の高選択性のNS5A複製複合体阻害剤であり、ピコモル濃度で効力を示すほか、種々のゲノタイプに対して作用を示す。HCV感染者における抗ウイルス効果の検討から、ダクラタスビル10mg以上の内服によりHCV RNA量が顕著に減少することが報告されている。[126]。成人にはダクラタスビルとして1回60mgを1日1回経口投与する。

3-3-2. アスナプレビル

一方、アスナプレビルはテラプレビルやシメプレビルと同様、NS3-4A領域をターゲットとしたプロテアーゼ阻害剤である（図7）[127]。HCVの非構造蛋白領域NS3-4A蛋白は、NS3とその補因子であるNS4Aより構成される非共有結合複合体である。NS3は70KDaの多機能蛋白であり、そのN末端3分の1（アミノ酸[aa]1-180）にセリンプロテアーゼ領域を含んでいる。セリンプロテアーゼは、非構造蛋白領域NS3-5蛋白間の切断を順序立てて行っている蛋白質分解酵素である。プロテアーゼ阻害剤は、このセリンプロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルスゲノムの複製やウイルス粒子形成に必要なウイルス蛋白の産生を抑制し、ウイルス増殖を強力に阻害する。第二世代のプロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルは、以上のような作用機序によりゲノタイプ1a・1b、および4のHCVに対して強力な抗ウイルス作用を有している。成人にはアスナプレビルとして1回100mgを1日2回経口投与する。

図7　DAA の分類と作用機序



3-3-3. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法

わが国において、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、ならびに IFN を含む治療法で無効となった患者に対してダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の臨床試験が行われ、その結果を受け 2014 年 7 月に保険認可された。また現在、IFN 適格の未治療患者ならびに IFN を含む治療法で再燃となった患者に対しての第 3 相臨床試験が終了し、適応追加申請がなされている。本療法は IFN フリーの抗ウイルス療法であり、これによって IFN の多彩な副作用は回避できる反面、薬剤耐性変異や肝障害などの副作用の問題があるため、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行われることが必要である。

3-3-3-1. 海外での成績

他の DAAs と同様、アスナプレビル・ ダクラタスビルは、いずれも単剤での効果は十分でないため2剤併用療法が行われる。Lok らは、米国において前治療 Peg-IFN＋RBV 併用療法で null responder であったゲノタイプ 1 型の 21 例を対象とし、ダクラタスビル とアスナプレビルの併用療法を行った 11 例(group A)とダクラタスビルとアスナプレビルに Peg-IFN＋RBV 治療を併用した 10 例(group B)とを比較した結果を報告している [128]。治療期間はいずれも 24 週間であった。Group A では、11 例中 4 例が SVR になった。ゲノタイプ別ではゲノタイプ 1a では 9 例中 2 例の SVR(22.2%)であったが、ゲノタイプ 1b では 2 例とも SVR になった。一方、group B では、10 例中 9 例が SVR になった。この結果から、ゲノタイプ 1a よりもゲノタイプ 1b において、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が有効な治療になることが示された。

3-3-3-2. 国内臨床試験の成績

本邦でダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の第 3 相試験が行われている[24]。対象症例の背景は表5の通りであり、前治療無効例群 87 例、IFN を含む治療法に不耐容または不適格例群 135 例で、それぞれ年齢の中央値 60 歳、64 歳、性別(男/女)39/48、38/97、IL28B 遺伝子多型(rs12979860)(CC/CT,TT) 16/71、94/41、HCV RNA 量(Log IU/mL)の中央値 6.8、6.6 であった。なお、この国内第 3 相試験では、「IFN を含む治療法に不適格」例、および「不耐容」例として、表6に示す定義が用いられた[10, 11]。Child-Pugh 分類 grade A の代償性肝硬変症例も 22 例含まれていたが、非代償性肝硬変を対象とした試験は行われていない。

表5 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第3相試験:患者背景[24]

	前治療無効例	IFN を含む治療法に不適格・不耐容例
症例数	87	135
年齢、中央値[範囲]	60 [40-74]	64 [24-75]
性別、男性/女性	39/48	38/97
代償性肝硬変	11	11
IL28B 遺伝子多型 (rs12979860)		
CC	16	94
CT	66	40
TT	5	1
HCV-RNA、中央値[SD]	6.8 (0.47)	6.6 (0.58)
Peg-IFN 不適格	N/A	100
Peg-IFN 不耐容	N/A	35

表6 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第 3 相試験:対象患者の定義[129, 130]

IFN を含む治療法に「不適格」例

過去に IFN を含む治療を受けたことのない患者で、下記のいずれかの医学的理由により IFN を含む治療が困難であり、今後 12 ヵ月間 IFN 治療を受ける予定のない患者

1)血球減少

貧血:ヘモグロビン値 が 8.5g/dL 以上 12.0 g/dL 未満

好中球数減少: 750 /mm^3 以上 1,500 /mm^3 未満

血小板減少: 50,000 /mm^3 以上 120,000 /mm^3 未満

2)うつ病(精神科医による軽度から中等度および安定の診断)

3)投薬が必要なその他の合併症

(高血圧、糖尿病、自己免疫疾患、甲状腺機能異常など)

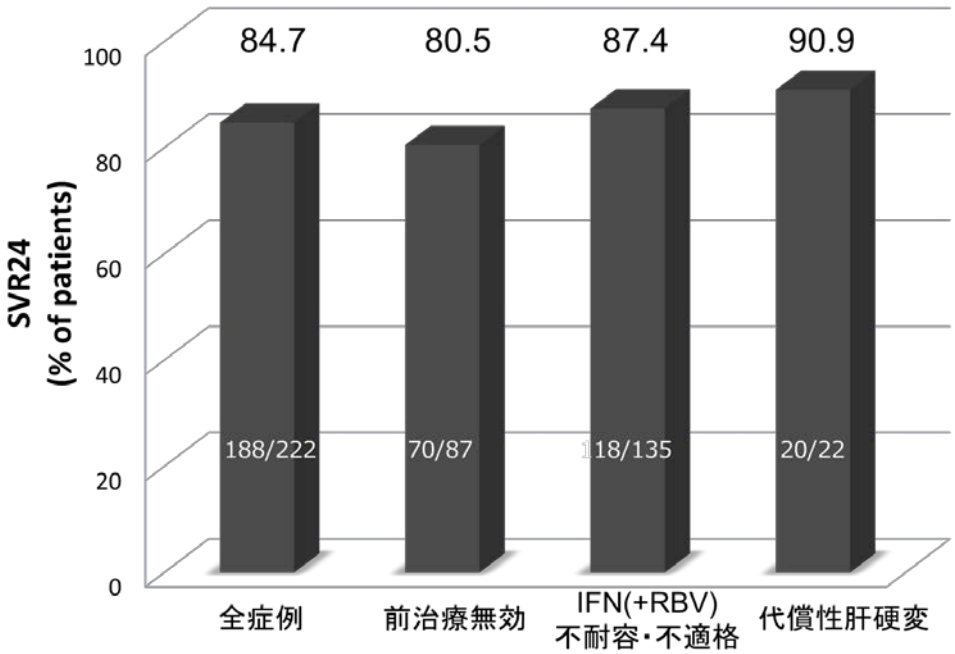
4)高齢 (65 歳以上 75 歳以下で、健康状態、臨床検査値又は合併症等により IFN 不適格と判断された患者)

IFN を含む治療法に「不耐容」例

IFN 治療開始 12 週間未満で IFN または RBV の副作用により投与を中止した患者

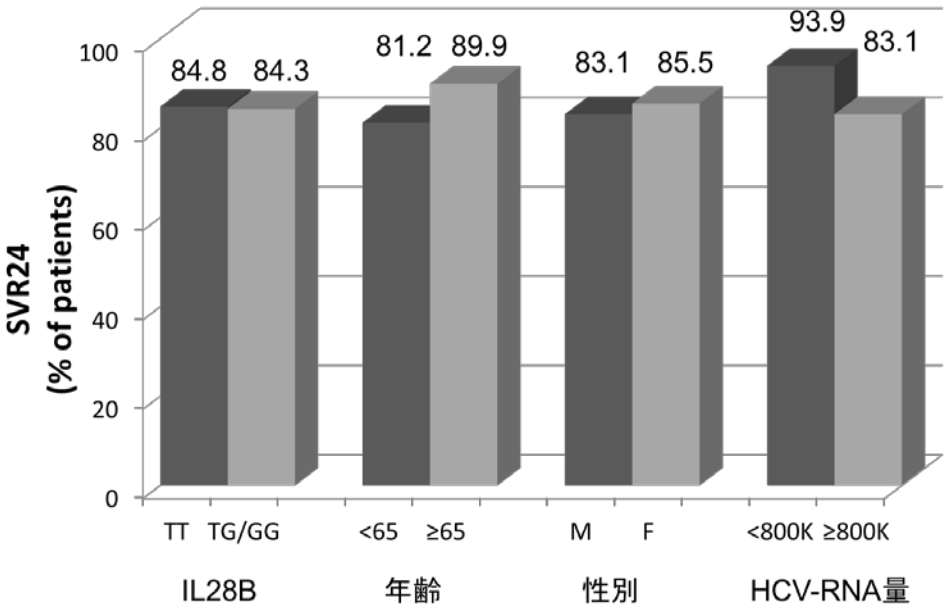
全症例の抗ウイルス効果では、治療開始後の HCV RNA 陰性化率は 4 週目(RVR)75.2%、12 週目(cEVR)91.0%、24 週目または治療終了時(EOT)92.3%、治療終了後の HCV RNA 定量下限未満率は 4 週目(SVR4)88.7%、治療終了後 12 週目(SVR12)85.1%であり、全症例の SVR24 は 84.7%(188/222)であった。無効群、IFN(＋RBV)療法不耐容または不適格例群それぞれにおける SVR24 は 80.5%(70/87)、87.4%(118/135)であり、代償性肝硬変症例では 90.9%(20/22)であった(図8)。このように代償性肝硬変においても有効性が確認された。

図8 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第 3 相試験:SVR24[24)]



治療成績を背景因子別にみると、まず IFN の治療効果に大きく影響を与える IL28B 遺伝子多型では、TT 群と TG/GG 群における SVR24 はそれぞれ 84.8%、84.3%であり、治療効果に差はなかった。また、年齢、性別、開始時の HCV RNA 量など、その他の背景因子でも治療効果は同等であった(図9)。

図9　ダクラタスビル/アスナプレビル国内第 3 相試験：背景因子別にみた SVR24[24)]



治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は、無効例群、IFN(＋RBV)併用療法不耐容または不適格例群で、それぞれ 6 例（7.9％）、11 例（8.5％）であった。治療中にウイルス量再上昇を認めた症例(viral breakthrough)は無効群、IFN(＋RBV)療法不耐容または不適格例群でそれぞれ 10 例（11.5％）、4 例（3.0％）であった。また治療終了時 HCV RNA 陽性例がそれぞれ 1 例、2 例であった。

【Recommendation】

- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- 前治療無効例および IFN(＋RBV)療法不耐容または不適格例を対象としたダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の国内第 3 相試験では、全症例の SVR24 は 84.7%であった。無効例、IFN(＋RBV)療法不耐容または不適格例それぞれにおける SVR24 は 80.5%、87.4%であった。
- IL28B 遺伝子多型、年齢、性別、開始時 HCV RNA 量などの背景因子による治療効果の差はみられなかった。
- 海外の臨床試験において、Genotype 1a では治療効果が減弱し、SVR は 22.2％であった。

3-3-3-3. 副作用

第 3 相試験において重篤な有害事象は 13 例（5.9%）で認められた。発現頻度の高かった有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛等であった。[24)]。臨床検査値異常として最も高頻度にみられたのは AST/ALT 上昇であった。臨床試験は、投与 12 週後までは 2 週間ごと、それ以降は 4 週間ごとに肝機能検査

を施行し、Grade4 の ALT 上昇がみられた場合にはただちに投与を中止するというプロトコールで行われた。その結果、Grade 3/4 の AST 上昇、ALT 上昇（Grade 3：基準値上限の 5.1 倍以上 10 倍以下、Grade 4：基準値上限の 10 倍超）が、それぞれ 7.2%（16 例）、5.4%（12 例）に出現した[24]。投与中止例は 10 例（4.5%）であった。ALT 上昇の発現時期の中央値は投与開始後 10 週であったが、最短では 4 週、最も遅い症例では 23 週に発現しており、一定の傾向はみられなかった。しかし、Grade 4 の ALT 上昇が出現した症例のほとんどにおいて、ALT が増加しはじめてから Grade 4 に達するまでの期間は 28 日以内であり、最も速い症例では 5 日であった。一方、投与中止例では ALT は全例で改善し、中止例 10 例のうち 8 例で SVR が達成された。

また、代償性肝硬変症例とそれ以外の症例の間で安全性に有意な差はみられなかったが、非代償性肝硬変は臨床試験の対象となっておらず、安全性が確認されていない。非代償性肝硬変症例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うべきではない。

【Recommendation】

- **ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の国内第 3 相試験では Grade 3/4 の AST 上昇、ALT 上昇が、それぞれ 7.2%（16 例）、5.4%（12 例）に出現し、投与中止例は 10 例（4.5%）であった。**
- **ALT 上昇の発現時期に一定の傾向はみられなかった。**
- **投与 12 週後までは 2 週間ごと、以降は 4 週間ごとに肝機能検査値をモニターし、Grade4 の ALT 上昇時に投与を中止した結果、ALT 値は全例で改善した。**
- **非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。**

3-3-3-4. 薬剤相互作用

ダクラタスビルは CYP3A4 の基質であり、アスナプレビルは CYP3A や OATP1B1 および 2B1 の基質である。また、ダクラタスビルは P 糖蛋白質、OATP1B1、1B3 及び BCRP の阻害作用、アスナプレビルは CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P 糖蛋白質の阻害作用、CYP3A4 の誘導作用を有する。表 7 に記載された CYP3A4 の誘導薬または阻害薬、OATP の阻害薬、治療域の狭い CYP 2D6 の基質との併用によって、ダクラタスビル、アスナプレビルまたは併用薬の血中濃度が低下ないし上昇する可能性があることから、これらの薬剤は併用禁忌とされている。その他、併用により、影響を与えるあるいは受ける薬剤は併用注意とされている[129, 130]。投与前に添付文書を参照し、よく確認することが必要である。

表7　ダクラタスビル・アスナプレビルとの併用禁忌薬および主な商品名[129, 130]

併用禁忌薬	主な商品名
ケトコナゾール	（国内未承認）

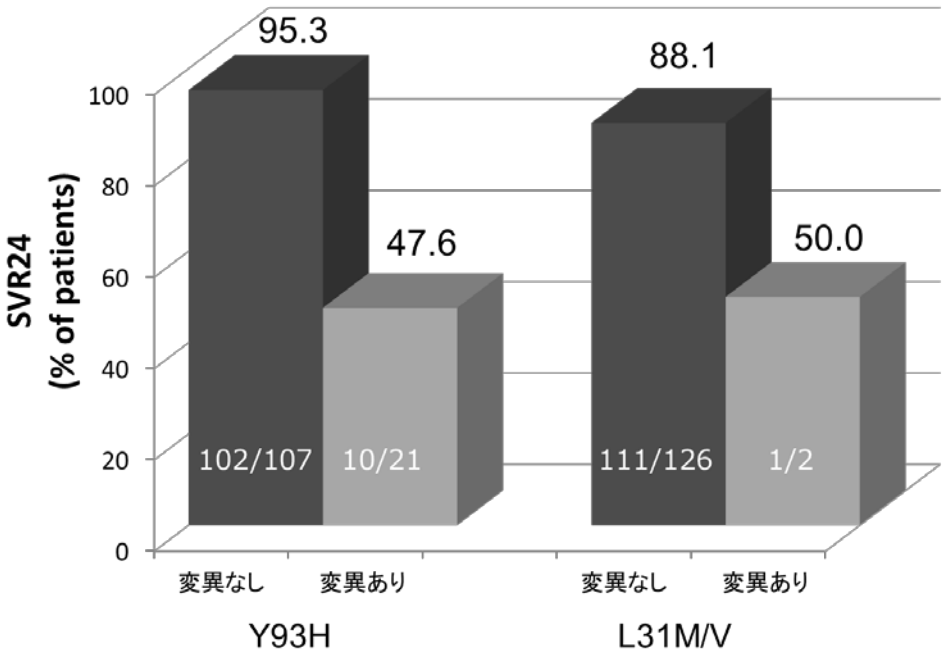
イトラコナゾール	イトリゾール
フルコナゾール	ジフルカン
ホスフルコナゾール	プロジフ
ボリコナゾール	ブイフェンド
ミコナゾール	フロリード
クラリスロマイシン	クラリス
エリスロマイシン	エリスロシン
ジルチアゼム	ヘルベッサー
ベラパミル塩酸塩	ワソラン
コビシスタットを含有する製剤	スタリビルド
リトナビル	ノービア
アタザナビル硫酸塩	レイアタッツ
インジナビル硫酸塩エタノール付加物	クリキシバン
サキナビルメシル酸塩	インビラーゼ
ダルナビルエタノール付加物	プリジスタ
ネルフィナビルメシル酸塩	ビラセプト
ホスアンプレナビルカルシウム水和物	レクシヴァ
ロピナビル/リトナビル	カレトラ
リファンピシン	リファジン
リファブチン	ミコブティン
フェニトイン	アレビアチン
カルバマゼピン	テグレトール
フェノバルビタール	フェノバール
デキサメタゾン全身投与	デカドロン
モダフィニル	モディオダール
エファビレンツ	ストックリン
エトラビリン	インテレンス
ネビラピン	ビラミューン
ボセンタン水和物	トラクリア
セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	
シクロスポリン	サンディミュン
フレカイニド	タンボコール
プロパフェノン	プロノン

3-3-3-5. 薬剤耐性変異

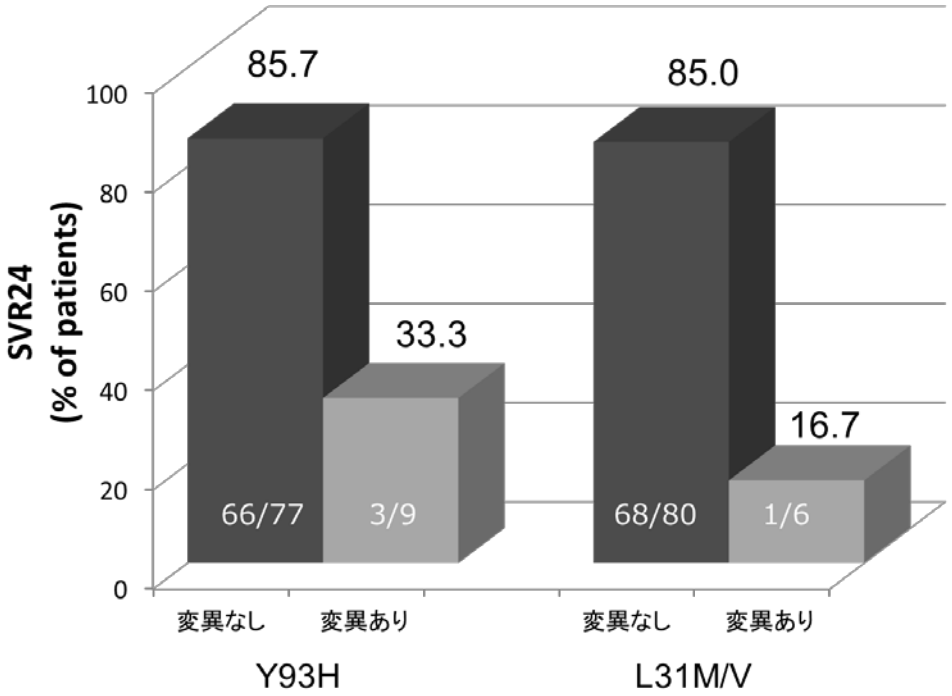
DAA の治療効果を大きく減弱させる遺伝子多型（薬剤耐性変異）として、プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルでは NS3-4A 領域 168 番目のアミノ酸変異（D168A/E/V）[131]が、NS5A 阻害剤であるダクラタスビルでは NS5A 領域 31 番目および 91 番目のアミノ酸変異（L31M/V と Y93H）[132]が知られている[133]。HCV はきわめて塩基配列の多様性に富むウイルスであるため、DAA 治療前からこれらの耐性変異ウイルスを有する症例が存在する。ダクラタスビル/アスナプレビル国内第 3 相試験では、ダイレクトシークエンス法によって治療開始前に HCV 薬剤耐性変異を検索し得た 214 例中、治療前すでに Y93H 変異、L31M/V 変異を有する症例がそれぞれ 30 例（14.0%）、8 例（3.7%）存在した。治療前の NS5A 領域耐性変異有無別の治療成績を図10A、B に示す。

図10　ダクラタスビル/アスナプレビル国内第 3 相試験：
治療前の NS5A 耐性変異の有無別にみた SVR24[129]*

A. IFN(+RBV)不適格・不耐容例群



B. 前治療無効例群



*NS5A 耐性変異の検出にはダイレクトシークエンス法を用いた。

IFN(+RBV)不適格・不耐容例群では、治療前に Y93H 変異が存在しなかった 107 例中 SVR が得られたのは 102 例であり、変異なしの症例に限ると SVR は 95.3%と良好であったが、Y93H 変異が存在した 21 例では SVR は 10 例(47.6%)にとどまった(図10A)。一方、前治療無効例群では治療前の Y93H 変異が存在しなかった症例での SVR は 85.7%(77/66)であったのに対し、存在した症例では 33.3%(3/9)であった。L31M/V 変異では、この変異が存在しなかった 80 例中 68 例(85.0%)で SVR が得られたが、少数ではあるものの L31M/V 変異が存在した 6 例では SVR となったのは 1 例(16.7%)のみであった(図10B)。また海外の第 3 相試験(HALLMARK-DUAL)では、治療前に 48 例(8%)の症例で Y93 変異が存在し、これらの症例での SVR は 38%(18/48)、治療前に 27 例(5%)の症例で L31 変異が存在し、これらの症例での SVR は41%(11/27)であった [134)]。

さらに、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウイルスが出現することが報告されている [135, 136)]。すなわち、治療前には NS5A 領域の Y93 ないし L31 のみに変異があった症例において、breakthrough あるいは relapse 後に耐性変異を測定すると、NS5A 領域のみならず NS3 領域の D168 にも変異が出現する。海外の第 3 相試験(HALLMARK-DUAL)では、治療不成功例では L31 変異が 63%、Y93 変異が 58%、NS3 の D168 変異が 92%で出現し、NS5A と NS3 の多重変異は 77%に出現していた [134)]。このような多剤耐性ウイルスのうち、NS5A 領域の耐性変異は 1 年以上存続することが示されている [135, 136)]。このような多剤耐性ウイルスは今後

の抗ウイルス治療に影響を及ぼす可能性があるため、極力、多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である。

【Recommendation】

- プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルの耐性変異として NS3-4A 領域 D168A/E/V が、NS5A 阻害剤であるダクラタスビルの耐性変異として NS5A 領域 L31M/V と Y93H が存在する。
- 国内第 3 相試験では、治療前におけるダイレクトシークエンス法による検討により、L31M/V が全体の 3.7%、Y93H が 14.0%に存在した。
- IFN(+RBV)不適格・不耐容例群では、治療前の Y93H 変異なし・ありの SVR 率はそれぞれ 95.3%・47.6%であった。一方前治療無効例群では、治療前の Y93H 変異なし・ありの SVR 率は 85.7%・33.3%、L31M/V 変異なし・ありの SVR 率は 85.0%・16.7%であった。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウイルスが出現する。今後の抗ウイルス治療に影響を及ぼす可能性があるため、極力、多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である。

4. 慢性肝炎に対する治療戦略

4-1. ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量

4-1-1. 初回治療における基本的治療方針

難治性であるゲノタイプ 1 型・高ウイルス量(リアルタイム PCR 法で 5.0 LogIU/ml 以上、HCV コア抗原で 300 fmol/l 以上)症例に対しては、DAAs である酵素阻害剤(プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤)をはじめ、新たな IFN 製剤、リバビリンのプロドラッグ、免疫賦活作用の増強を目的とした薬剤など、多数の薬剤が開発中である。これまで一般臨床で使用できるのは、IFN をベースとした抗ウイルス療法(IFN-based antiviral therapy)、即ち、Peg-IFN(IFN)±リバビリン±プロテアーゼ阻害剤(シメプレビル、テラプレビル)であったが、本年より IFN フリーの DAAs combination であるダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が一般臨床で使用可能となった。

2004 年、わが国において Peg-IFN+リバビリン併用療法が使用可能となり、Peg-IFN にリバビリンを併用することで治療効果は向上したが、貧血などの副作用が加わった。その後、治療への反応性に合わせて治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー(response-guided therapy)を中心に、個々の患者における治療の最適化が図られるようになった。2011 年にはわが国で初めての DAA 製剤(第1世代プロテアーゼ阻害剤)であるテラプレビルと Peg-IFN+リバビリンとの 3 剤併用療法が使用可能となった。Peg-IFN+リバビリンにテラプレビルを併用することで治療期間が 48 週(72 週)から 24 週に短縮され、副作用の問題はあるものの、治療効果は明らかに向上した。そして、2013 年 11 月には、第2世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル [21-23]がゲノタイプ 1 型高ウイルス量例に対して保険認可された。シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法は、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法に比し、治療期間は 24 週と同じであるが、1 日 1 回の内服であること、わが国の初

回治療例に対する臨床試験（DRAGON 試験 [117]、CONCERTO-1 試験 [21]、CONCERTO-4 試験 [23]）での SVR が 80～90%と高率であったこと、また副作用面においてもプラセボ群の Peg-IFN+リバビリンとほぼ同等であったことから、現在、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が IFN-based therapy の第一選択となっている。

2014 年 7 月、IFN フリーの DAAs combination であるダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が保険認可となり、一般臨床で使用可能となった。これにより、IFN が使用できない IFN 不適格例においても、HCV 排除に向けた抗ウイルス治療が可能となった。特に肝発癌リスクの高い症例では積極的な早期の治療導入が必要である。

ただし、DAAs combination 治療で著効が得られなかった場合、高率に多剤耐性変異を獲得する。したがって、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を検討する場合には、治療前にダクラタスビル耐性に関係する HCV NS5A 領域（Y93/L31）遺伝子多型（変異）がないことを確認することが重要である。実際に、第３相臨床試験全体におけるダクラタスビル/アスナプレビル併用の著効率は 85%(188/222)であったが、Y93H 耐性変異がある場合（14%を占める）の著効率は 43%(13/30)と、変異がない場合の 91%(168/184)に比し低率であった [24]。L31M/V 耐性変異は、低頻度（3.7%）であったが、変異がある場合の著効率は 25%(2/8)と、やはり変異がない場合の 87%(179/206)に比し低率であった [24]（図 10A、B）。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の非著効例において獲得された多剤耐性変異は、治療後も 1 年以上存続することが報告されている [135, 136]。したがって、現時点で保険適用はないものの、ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用は選択肢としない。一方、アスナプレビル耐性に関係する遺伝子多型はシメプレビルと同じ HCV NS3 領域（D168）であるが、ゲノタイプ 1 型 HCV の 1%未満にしか存在せず、治療前に測定する意義は少ない。また、非著効例において惹起された D168 変異ウイルスは、治療終了後より減少し、約 1 年後には検出感度以下（Direct sequence 法）となることが報告されている。

抗ウイルス療法の治療対象（ALT 30U/l 超または血小板数 15 万/μl 未満）となる C 型肝炎症例（ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量）に対する初回治療例の基本的治療方針は、従来通り、症例をその発癌リスクにより高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）・中発癌リスク群（高齢または線維化進展例）・低発癌リスク群（非高齢かつ線維化軽度例）の3群に分け、IFN 適格例では、IFN-based therapy、IFN 不適格例では、IFN free therapy（DAAs combination）を行うことを原則とする。多数の肝発癌抑制効果のエビデンスを有する IFN-based therapy に比し、DAAs combination therapy では未だ肝発癌抑制効果のエビデンスがないため、IFN 適格例では、IFN-based therapy が推奨される。

なお、本ガイドラインにおいて「IFN 不適格」は、「IFN（+リバビリン）未治療であるが IFN（+リバビリン）使用困難と考えられる症例」と「IFN（+リバビリン）既治療での IFN（+リバビリン）不耐容の症例」の両方を含む、「すべての IFN（+リバビリン）使用困難と考えられる症例」と定義する。また、既治療例であっても、前回治療でリバビリンが使用されず Peg-IFN(IFN)単独治療が行われた症例は、前回治療

成績が効果予測因子とならないため、既治療ではなく初回治療の方針に従う。

【Recommendation】

- **高発癌リスク群では、抗ウイルス療法が早期に導入されるべきである。**
- **IFN 適格例では IFN-based therapy、IFN 不適格例では、IFN フリーの DAAs combination を原則とする。**
- **現在、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が IFN-based therapy の第一選択である。DAAs combination としてはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が現在唯一の選択肢である。**
- **本ガイドラインにおいて「IFN 不適格」は、「IFN(+リバビリン)未治療であるが IFN(+リバビリン)使用困難と考えられる症例」と「IFN(+リバビリン)既治療での IFN(+リバビリン)不耐容の症例」の両方を含む、「すべての IFN(+リバビリン)使用困難と考えられる症例」と定義する。**

4-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択(図11)

高発癌リスク群・中発癌リスク群・低発癌リスク群のいずれにおいても、原則として、IFN 適格例ではシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法、IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行う。ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には極力 Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は選択肢としない。

ただし、高発癌リスク群の Y93/L31 変異例では、治療待機した場合の待機中の肝発癌リスクとダクラタスビル/アスナプレビル治療を行った場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して、治療待機かダクラタスビル/アスナプレビル治療かの方針を慎重に決定し、患者に十分な説明を行う。こうした Y93/L31 変異例に対するダクラタスビル/アスナプレビル治療は、難易度が高い総合的な判断を要するため、肝臓専門医によって適応判断が行われる必要がある。また、低発癌リスク群では、早期の治療導入の必要性は少ないが、Y93/L31 変異がない場合に限り、ダクラタスビル/アスナプレビル治療も可能である。

一方、IFN に対する認容性が懸念される場合、また Y93/L31 変異を有しダクラタスビル/アスナプレビル治療を行わない場合に、ALT が異常値であれば、前述の通り、肝庇護療法(SNMC、UDCA)や Peg-IFN (IFN)少量長期投与を行う。また、うつ症状合併例では、IFN β+リバビリン併用療法を考慮する。

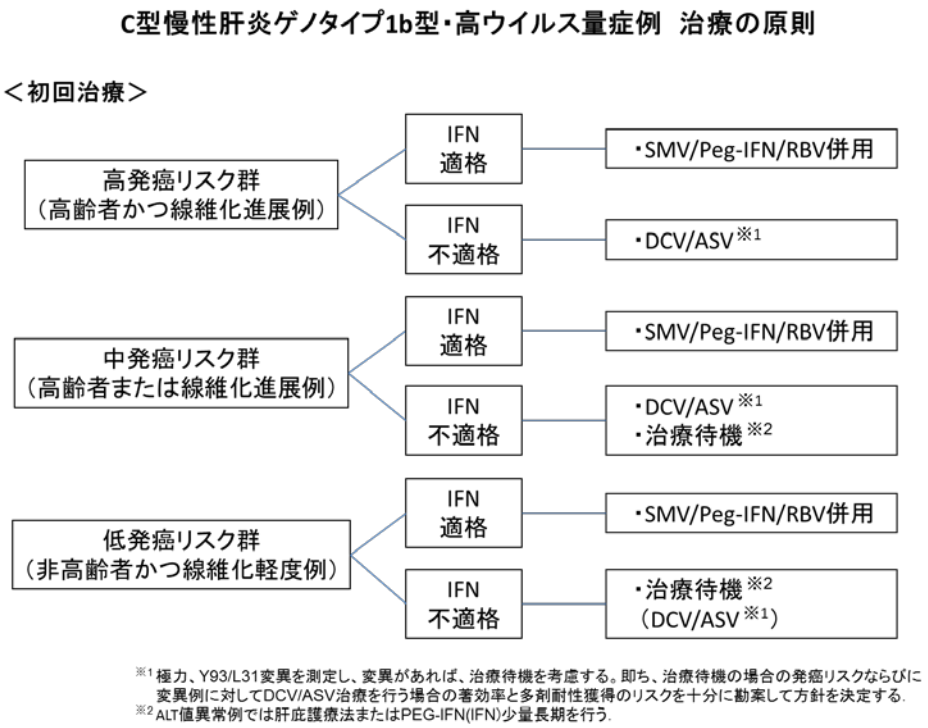
【Recommendation】

- **ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異があれば原則としてダクラタスビル/アスナプレビルは選択肢としない。**
- **高発癌リスク群・IFN 不適格例の Y93/L31 変異例では、治療待機した場合の待機中の肝発癌リスク、およびダクラタスビル/アスナプレビル治療を行った場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して、治療待機かダクラタスビル/アスナプレビル治療かの方針を慎重**

に決定する。

- Y93/L31 変異例に対するダクラタスビル/アスナプレビル治療は、難易度が高い総合的な判断を要するため、肝臓専門医によって適応判断が行われる必要がある。
- 低発癌リスク群では、早期の治療導入の必要性は少ないが、Y93/L31 変異がない場合に限り、ダクラタスビル/アスナプレビル治療も可能である。
- IFN に対する認容性が懸念される場合、また Y93/L31 変異を有しダクラタスビル/アスナプレビル治療を行わない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法（SNMC、UDCA）や Peg-IFN (IFN)少量長期投与を行う。

図11　ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・治療フローチャート（初回治療）



4-2-1. 再治療における治療効果予測

IFN/Peg-IFN＋リバビリン併用療法の非著効例に対する IFN-based therapy による再治療の効果は、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる [137-139]。IFN/Peg-IFN＋リバビリン併用療法の非著効例における前治療への反応性は、“relapse”（HCV RNA が治療中いったん陰性化したが治療終了後に再出現）ならびに“non-response（無効）”（治療中に HCV RNA の陰性化なし）に大別される。さらに、“non-response（無効）”は、ほとんど反応のなかった“null response”（治療開始 12 週時の HCV RNA 量の減少が 2 log 未満)と、“partial response”（治療中 HCV RNA は陰性化しなかったが、治療開始 12 週時の HCV RNA 量の減少が 2 log 以上)に分けられる [112]。なお、リバビリン

を使用しなかった既治療例、すなわち IFN ならびに Peg-IFN 単独療法の既治療例に対するリバビリン併用療法による再治療では、前治療への反応性は強い効果予測因子とならないため、原則として、初回治療の方針に従う。また、前治療歴が不明の場合も初回治療の方針に準じた治療を行う。

Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する同療法の再治療では、前治療が null response でないことが必要条件であり、主に前治療で 48 週間の標準投与を受けた症例に対して、72 週間の延長投与を行うことにより治療効果が向上した [137]。また、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用による再治療においても、前治療効果は、非常に重要な治療効果予測因子であることが欧米の REALIZE 試験で示されている [111]。これは、Peg-IFN+リバビリン併用療法既治療のゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対して、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法 48 週投与を行った臨床試験であるが、前治療効果が同じであれば、IL28B SNP（rs12980275）がメジャーアレル(CC)でもマイナーアレル(CT または TT)でも SVR 率はほぼ同等であったことが報告されている [140]。

一方、本邦のシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法による既治療例に対する第 3 相試験（CONCERTO-2/3 試験 [22]）でも、relapser、non-responder に対する SVR 率はそれぞれ 90%(44/49)、51%(27/53)であった。さらに、Peg-IFN α-2b を用いた CONCERTO-4 試験 [23]でも前治療 relapser の SVR 率は 97%(28/29)、non-responder で 38%(10/26)であり、Peg-IFN α-2a を用いたシメプレビル 3 剤併用療法(CONCERTO-2/3 試験 [22])の結果とほぼ同等であった（図5）。このように、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法においても、前治療効果は、現時点で最も重要な SVR に関与する因子である。

なお、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法における非著効例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果については、現時点でエビデンスがない。ただし、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法において、副作用のために薬剤投与量が不十分であった症例では、副作用に十分に注意の上、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法による再治療を行うことも選択肢の一つである。

一方、IFN フリーの DAAs combination による再治療効果は、IFN 単独あるいは IFN+リバビリン併用療法施行時の治療反応性とは無関係である。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法では、前治療無効群においても SVR24 は 80.5%(70/87)であり、高い治療効果を認めている。

【Recommendation】

- **IFN/Peg-IFN＋リバビリン併用療法の非著効例に対する IFN-based therapy による再治療の効果は、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる。**
- **IFN フリーの DAAs combination による再治療効果は、IFN 単独あるいは IFN+リバビリン併用療法施行時の治療反応性とは無関係である。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法では前治療無効群においても高い治療効果を認めている。**

4-2-2. 再治療における基本的治療方針・抗ウイルス療法の選択（図12）

再治療例においても初回治療の場合と同様、高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）・中発癌リスク群（高齢または線維化進展例）・低発癌リスク群（非高齢かつ線維化軽度例）の3群に分け、IFN適格例では、IFN-based therapy、IFN 不適格例では、IFN free therapy（DAAs combination）を原則とする。

4-2-2-1. IFN (+リバビリン)治療・副作用中止例（図 12A）

以前施行した IFN(+リバビリン)治療が副作用のため中止となった症例では、これまで専ら肝庇護療法が行われてきたが、IFN(+リバビリン)フリーの DAAs combination であるダクラタスビル/アスナプレビル併用による抗ウイルス療法が使用可能となった。ただし、初回治療と同様、ダクラタスビル/アスナプレビル治療にあたっては治療前に極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がある場合には原則としてダクラタスビル/アスナプレビル治療は行わない。

なお、高発癌リスク群の Y93/L31 変異例では、やはり待機中の発癌リスクとダクラタスビル/アスナプレビル治療の著効率と多剤耐性獲得リスクを十分に勘案して方針を決定する。また、低発癌リスク群では、Y93/L31 変異がない場合に限りダクラタスビル/アスナプレビル治療が可能である。

4-2-2-2.前治療再燃例（図 12B）

前治療再燃の IFN 適格例ではシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。初回治療同様、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法での著効率は約 9 割と高率である。一方、前治療再燃の IFN 不適格例では、適応追加のための臨床試験は終了しているものの現時点ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用がないため、推奨される抗ウイルス療法はない。ALT が異常値であれば肝庇護療法（SNMC、UDCA）や Peg-IFN (IFN)少量長期投与を行う。。

4-2-2-3.前治療無効例 （図 12C、D）

前治療無効例においても、原則として、IFN 適格例ではシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法、IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行う。ただし、不適格例でも極力 Y93/L31 変異を治療前に測定し、Y93/L31 変異例では、治療待機した場合の待機中の肝発癌リスク、およびダクラタスビル/アスナプレビル治療を行った場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して、治療待機かダクラタスビル/アスナプレビル治療かの方針を慎重に決定する。

また、IFN 適格例でのシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用の著効率が 40～50%にとどまることから、IFN 適格例においても Y93/L31 変異がない場合にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を選択肢とする。Y93/L31 変異がある場合にはダクラタスビル/アスナプレビル治療による著効率は約 4 割にとどまることから、推奨されない。また、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかった場合、NS3 耐性ウイルスを惹起するリスクが高いことも勘案し、低発癌リスク群では治療待機も考慮に入れて方針を決定する。

前治療無効例でも、Peg-IFN+リバビリン併用療法にある程度の反応性を示した partial responder か、ほとんど反応を示さなかった null responder かによって、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の治療効果が異なることが報告されている。欧米において行われたシメプレビル+Peg-IFN+リ

バビリン 3 剤併用療法による既治療例に対する第 2 相試験(ASPIRE 試験)は、Peg-IFNα-2a+リバビリン 48 週投与のはじめの 12 週間、24 週間または 48 週間にシメプレビル 100mg/day あるいは 150mg/day を併用したものであるが、前述のようにシメプレビル投与量(100mg/150mg)別の前治療効果別SVR率は、前治療relapserで85%/85%、partial responderで57%/75%、null responderで46%/51%と、投与量による SVR 率の差はなく、前治療効果のみが SVR 率に関与しており、partial responder では null responder に比較して治療効果が高かった[141]。従って、前治療無効例においても、partial response か null response が判明している場合には、各々における治療効果の違いを考慮して治療選択を行う(図 12C)。

シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法国内第3相試験における前治療無効例に対する成績では、治療開始4週で血中HCV RNAが陰性化したRVR例においても、その著効率は56%(41/73)と低率であった。このため、無効例に対する治療終了後の再燃率低減を目的としたシメプレビルに併用する Peg-IFN+リバビリンの延長投与(総治療期間を 24 週から 48 週へ延長)は、治療開始 24 週時点で血中 HCV RNA が陰性で副反応が強くない症例では選択肢となるが、現時点でのエビデンスはない。なお、前治療無効例に対する48週延長投与は、保険認可されており、医療費助成も認められている。

IFN に対する認容性が懸念される場合、また Y93/L31 変異を有しダクラタスビル/アスナプレビル治療を行わない場合に、ALTが異常値であれば、前述の通り、肝庇護療法(SNMC、UDCA)やPeg-IFN (IFN)少量長期投与を行う。うつ症状合併例では IFNβ+リバビリン併用療法を考慮する。

なお、リバビリン不使用のIFN(Peg-IFN)単独治療による無効例の場合、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法により初回治療例同様の良好な治療効果が得られるため、ダクラタスビル/アスナプレビル治療の保険適用は認められているものの、IFN 適格例であればシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが望ましい。

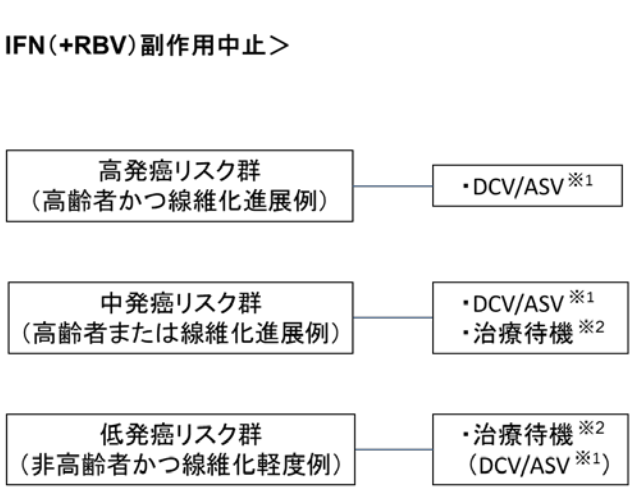
【Recommendation】

- **IFN(+リバビリン)治療が副作用で中止となった症例に対しては、ダクラタスビル/アスナプレビル併用による抗ウイルス療法が可能である。ただし、治療前に極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がある場合には原則としてダクラタスビル/アスナプレビル治療は行わない。**
- **前治療再燃例のIFN適格例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。現時点においてダクラタスビル/アスナプレビル治療は IFN 不適格の前治療再燃例には保険認可されていない。**
- **前治療無効例・IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うが、極力 Y93/L31 変異を治療前に測定する。**
- **Y93/L31 変異があった場合、治療待機した場合の待機中の肝発癌リスク、およびダクラタスビル/アスナプレビル治療を行った場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して、治療待機かダクラタスビル/アスナプレビル治療かの方針を慎重に決定する。**

- 前治療無効例では、IFN 適格例においても Y93/L31 変異がなければダクラタスビル/アスナプレビル治療を選択肢とする。
- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかった場合、NS3 耐性ウイルスを惹起するリスクが高いことも勘案し、治療待機も考慮に入れて方針を決定する。
- 前治療無効例のうち、partial response か null response が判明している場合には、各々における治療効果の違いを考慮して治療選択を行う。
- シメプレビルに併用する Peg-IFN+リバビリンの 48 週延長投与は、治療開始 24 週時点で血中 HCV RNA が陰性かつ副反応が強くない症例では選択肢となるが、現時点でのエビデンスはない。
- IFN に対する認容性が懸念される場合、また Y93/L31 変異を有しダクラタスビル/アスナプレビル治療を行わない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法（SNMC、UDCA）や Peg-IFN (IFN)少量長期投与を行う。
- IFN（Peg-IFN）単独治療の無効例で IFN 適格例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが望ましい。

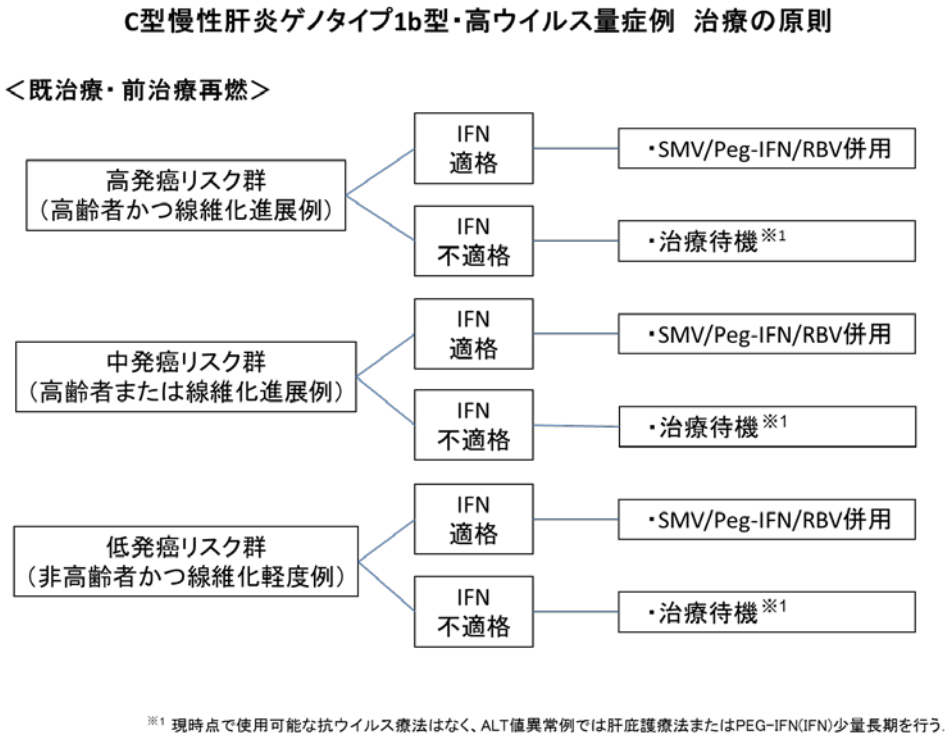
図12　ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・治療フローチャート（既治療例）

A. IFN（+RBV)副作用中止

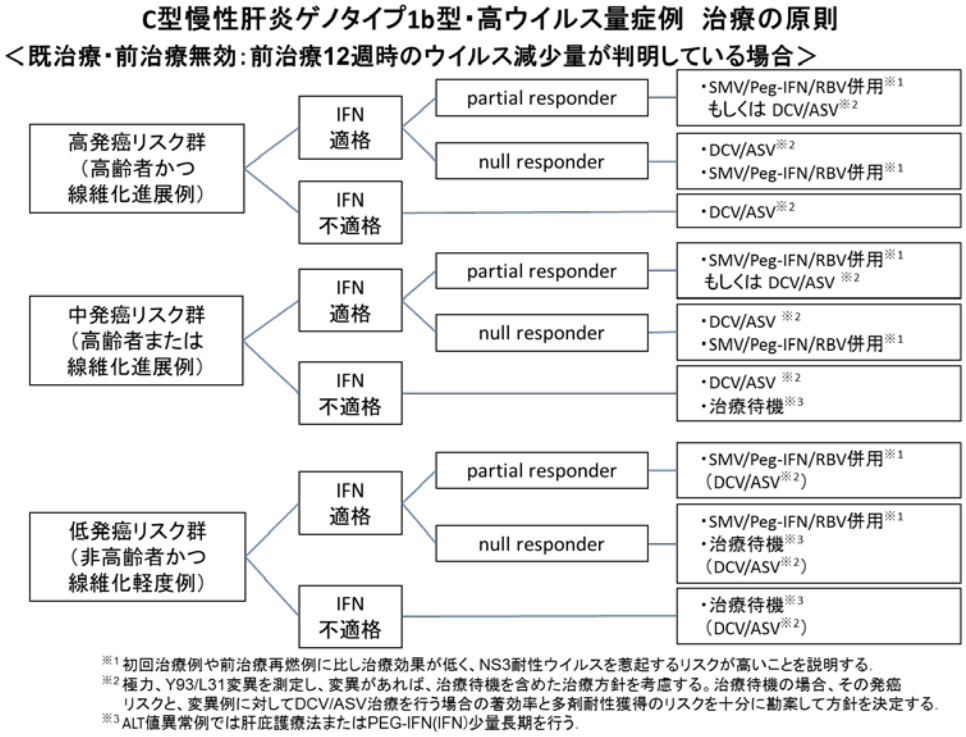


※1 極力、Y93/L31変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対してDCV/ASV治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.
※2 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

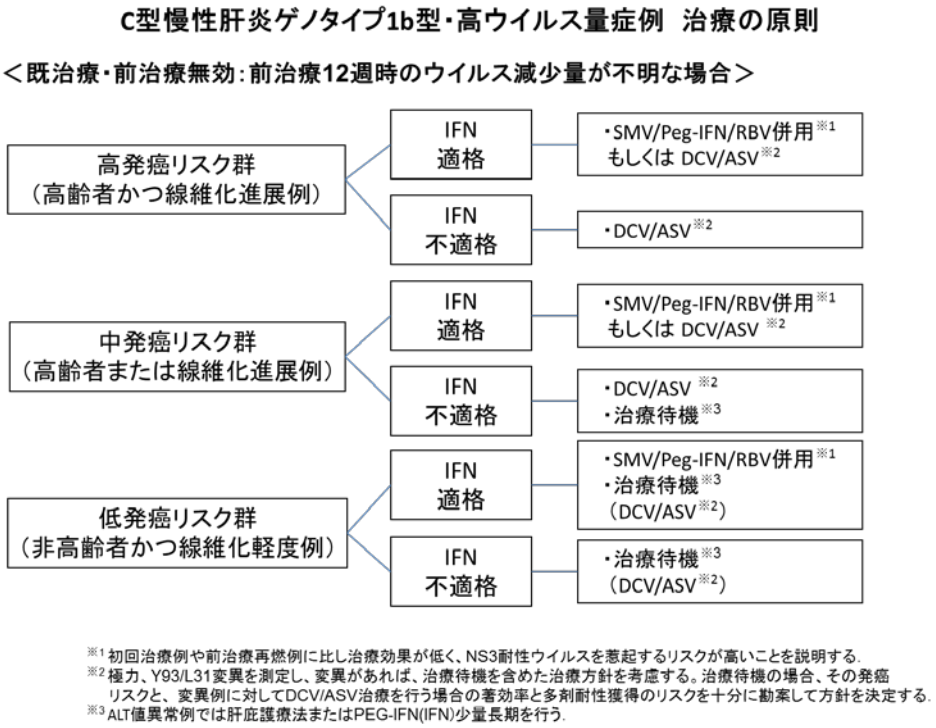
B. 前治療再燃



C. 前治療無効（前治療 12 週時のウイルス減少量が判明している場合）



D. 前治療無効（前治療 12 週時のウイルス減少量が不明な場合）



4-2. ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量以外

4-2-1. 初回治療

ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例以外の C 型慢性肝炎症例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う場合、ゲノタイプ、ウイルス量の多寡にかかわらず SVR 率に大きな差はない。欧米では Peg-IFN+リバビリン療法が第一選択であるが、日本では低ウイルス量の初回治療では IFN 単独療法が第一選択とされている。なお、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は IFN を含む治療法に不適格あるいは不耐容例の1型・低ウイルス量の症例における投与も保険認可されている。

4-2-1-1. ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量

IFN 適格であれば Peg-IFN(IFN)単独療法が推奨される。ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量（リアルタイム PCR 法で 5.0 LogIU/ml 未満、HCV コア抗原で 300 fmol/l 未満）の症例に対しては Peg-IFN 単独療法により 50%以上の症例で SVR が得られる [62, 142]。また従来型 IFN 単独療法 24〜48 週投与でも約 50%の SVR が得られる [143]。Peg-IFN+リバビリン併用療法はゲノタイプ 1 型・低ウイルス量症例において 80%以上の SVR が得られることが報告されているが [144]、本邦では保険適用は認められていない。一方、ゲノタイプ 1b の IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うが、治療前には極力 Y93/L31 変異を測定し、変異があれば原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は選択肢としない。

4-2-1-2. ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量

ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量の症例に対しては Peg-IFN+リバビリン併用療法の効果が高い[93, 145]。HCV RNA 量が 1,000 KIU/ml(6.0 LogIU/ml)未満であれば Peg-IFN 単独療法でも治癒が期待できる。特に HCV RNA が 4～8 週で陰性化した場合、80%以上の症例で SVR が得られる[146]。

4-2-1-3. ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量

ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量の症例に対しては Peg-IFN 単独療法により約 90%の症例で SVR が得られる[142, 146]。また従来型 IFN 単独療法投与でも同様に高い SVR が得られる。保険適用はないものの、Peg-IFN+リバビリン併用療法ではさらに高率に SVR が得られる。なお、治療期間は 24 週が標準的だが、投与早期(治療開始 1～2 週以内)に HCV RNA が陰性化する場合には治療期間を 8～16 週まで短縮することも可能である[147]。

【Recommendation】

- **ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例の初回治療において、IFN適格例ではPeg-IFN24～48週、あるいは従来型 IFN 単独 24 週の投与を行う。IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うが、治療前には極力 Y93/L31 変異を測定し、変異があれば原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は選択肢としない。**
- **ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量の初回治療には Peg-IFN24～48 週、あるいは従来型 IFN 単独 24 週の投与を行う。HCV RNA が 1～2 週以内に陰性化した場合は投与期間を 8～16 週に短縮することも可能である。**
- **ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量症例の初回治療には Peg-IFN+リバビリン併用療法もしくは IFNβ+リバビリン併用療法を 24 週行う。リバビリンを使うことが難しい場合は Peg-IFN 単独療法(24～48 週)を施行することも可能である。**

4-2-2. 再治療

4-2-2-1. ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量

ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量症例の再治療において、IFN 適格であれば原則としてシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。うつ病・うつ症状など Peg-IFNα の適応にならない症例では、Peg-IFN の代わりに IFNβ を使うことも可能である[48]。ゲノタイプ 1b の IFN 不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うが、治療前には極力 Y93/L31 変異を測定し、変異があれば原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は選択肢としない。

4-2-2-2. ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量

2014年9月、テラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン 3 剤併用療法がゲノタイプ2型の再治療例に対する保険適用となり、国内第 3 相試験において再発例では 88%、無効例では 50%の SVR が報告されている[101]。テラプレビルの使用が困難で、前治療が IFN あるいは Peg-IFN 単独療法であれば Peg-IFN+リバビリン併用療法(24 週投与)を行い、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、Peg-IFN+リバビリン併用療法(24～48 週投与)による再治療を考慮する[138, 148]。うつ病・うつ症状など

Peg-IFNαの適応にならない症例では、Peg-IFNの代わりにIFNβを使うことも可能である[48]。

4-2-2-3. ゲノタイプ2型・低ウイルス量

高ウイルス量症例同様、低ウイルス量の症例に対してもテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法が認可されている。テラプレビルの使用が困難であり、前治療がIFNあるいはPeg-IFN単独療法であればPeg-IFN+リバビリン併用療法(24週投与)を行い、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、Peg-IFN+リバビリン併用療法(24～48週投与)による再治療を考慮する[93, 144]。ゲノタイプ2型・高ウイルス量と同様、うつ病・うつ症状などPeg-IFNαの適応にならない症例では、Peg-IFNの代わりにIFNβを使うことも可能である[48]。

【Recommendation】

- **ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例の再治療において、IFN適格であれば原則としてシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。ゲノタイプ1bのIFN不適格例ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うが、治療前には極力Y93/L31変異を測定し、変異があれば原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は選択肢としない。**
- **ゲノタイプ2型の再治療例ではウイルス量にかかわらず、テラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法が保険適用となっている。テラプレビルの使用が困難な症例において、前治療がIFNあるいはPeg-IFN単独療法であればPeg-IFN+リバビリン併用療法(24週投与)を行い、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、Peg-IFN+リバビリン併用療法(24～48週投与)による再治療を考慮する。**
- **いずれにおいても、うつ・うつ症状などPeg-IFNαに不耐の場合にはIFNβ+リバビリン併用療法を24-48週行う。**

4-3. ALT正常例への対応

Peg-IFN+リバビリン併用療法を施行した治療開始時ALT正常C型慢性肝炎809例(M/F:269/540例、平均年齢:57±11歳、ゲノタイプ1型/2型:550/247例、平均観察期間36.2±16.5か月)における肝発癌の検討では、血小板15万/μl以上の群(n=586)では、治療効果によって発癌率に有意な差はなく、無効例であっても3年の発癌率は1.5%であったが、血小板15万/μl未満の群(n=323)では無効例で3年の累積発癌率は10.1%と高値であったのに対し、著効例、再燃例では3年までの発癌はなく、Peg-IFN+リバビリン併用療法によって有意に発癌が抑制されたと報告されている($p<0.001$)[149]。また、ALT正常例とALT上昇例との間ではPeg-IFN+リバビリン併用療法の効果は同等である[150, 151]。

したがってALT 30 U/l以内の症例でも、血小板数15万/μl未満であれば抗ウイルス療法の対象とすることが望ましい。一方、ALT 30 U/l以内かつ血小板数15万/μl以上の症例については、すぐに抗ウイルス療法を施行せずに経過観察してもよい。しかし経過中にALTが上昇する可能性もあり、現時点で患者に抗ウイルス療法に対する強い希望がある場合には治療対象となる。なお、現

在のところ ALT 正常例でのエビデンスがあるのは主として Peg-IFN+リバビリン併用療法であるが、テラプレビル/シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法、あるいは**ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法**の場合も、ALT 正常例での高い治療効果が期待できると思われる。

【Recommendation】

- **ALT 正常例（ALT 30 U/l 以内）に対する抗ウイルス療法は、ALT 上昇例と同様に施行することが可能である。特に血小板数 15 万/μl 未満の例では積極的な治療が望ましい。**

5. 肝硬変に対する治療戦略

5-1. 代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療

肝予備能が保たれ、黄疸、腹水、肝性脳症、食道静脈瘤などの肝不全症状がない状態を代償性肝硬変、肝不全症状を伴う状態を非代償性肝硬変と呼ぶ。高度の肝線維化進行がみられる肝硬変は、肝発癌の高リスク群である。また、肝発癌をまぬがれても肝不全に進展すれば生命予後が不良となる。したがって、肝硬変の治療目的は肝発癌と肝不全の両者を抑制することにあり、代償性肝硬変では積極的な抗ウイルス療法の必要性が高い。代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療によりウイルスの排除が得られれば、肝発癌や肝不全の発生を抑制することが期待できる[7)]。

しかし、近年 C 型慢性肝炎の治療効果の向上に寄与した DAA であるテラプレビル・シメプレビルはいずれも肝硬変に対する保険適用がなく、肝硬変に対する抗ウイルス療法はこれまで Peg-IFN+リバビリン併用療法のみであった。また、元来肝線維化進展例は IFN 抵抗性であり、加えて肝硬変に合併する脾機能亢進症による汎血球減少が IFN 治療の障害となるため[86, 87)]、肝硬変症例における HCV 排除は困難であった。しかし、2014 年 7 月に承認されたダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は代償性肝硬変に対する使用が認可されており、肝硬変患者においても IFN フリーの DAA による HCV 排除が可能となった。

【Recommendation】

- **C 型代償性肝硬変では、肝発癌と肝不全の抑制を目指して積極的に抗ウイルス治療を行う。**

5-1-1. Peg-IFN+リバビリン併用療法

海外における主に代償性肝硬変患者を対象にした Peg-IFN α-2b（1.0μg/kg/週）単独投与とリバビリン（800 mg/日）併用療法の比較試験では、リバビリン併用群で高い有効性がみられている（SVR 率 9.8% vs. 21.6 %; p=0.06）[152)]。また、ゲノタイプ 1/4 型の SVR 率 11%に対し、2/3 型の SVR 率は 67%と有意に高く（p=0.001）、SVR が得られた群は無効群に比較して有意に肝不全への進行が少ない（6.2% vs. 38.3%;p=0.03）。代償性肝硬変のみを対象にした Peg-IFN α-2a 180μg/週とリバビリン（600～1,200 mg/日）併用の臨床試験でも、ゲノタイプ 1/4 型に対し 2/3 型では有意に高い SVR 率が得られている（32% vs. 58%; p=0.004）[153)]。

わが国においては、2011 年より代償性肝硬変に対して Peg-IFN α-2b または Peg-IFN α-2a とリ

バビリンの併用療法が、ウイルス量やゲノタイプにかかわらず保険適用となっている。国内臨床試験におけるC型代償性肝硬変に対するPeg-IFNα-2b 1.0μg/kg/週+リバビリン併用療法48週の治療成績は、1型高ウイルス量で22%(15/69)、1型高ウイルス量以外で79% (26/33)のSVR率であり、1型高ウイルス量以外で高い有効性が示されている。また、Peg-IFNα-2aの90μgと180μgの2用量とリバビリン併用療法48週の治療成績では、90μg群で28% (17/61)、180μg群で27% (17/63)のSVR率であり、両群間に差はみられない[154]。90μg群では、ゲノタイプ1型で21% (10/48)、2型で50% (6/12)のSVR率であり、2型に対する有効性が高い。

肝線維化が高度であり、Peg-IFNαやリバビリンの投与量が制限される代償性肝硬変では、SVRを得るためにはより長期間の併用投与が必要である。代償性肝硬変においてもPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始後のHCV RNA dynamics が、SVRに対する良好な指標となる[155, 156]。したがって、慢性肝炎と同様にPeg-IFN+リバビリン併用療法への反応性に応じて治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー(response-guided therapy)が有用である。また、治療開始12週以上経過してもHCV RNAが陰性化せず、ウイルス排除が期待できない場合には、慢性肝炎と同様に治療中止基準を適用する。代償性肝硬変におけるPeg-IFN+リバビリン併用療法の副作用では、インフルエンザ様症状、うつ状態、倦怠感、血球減少などの発現率は高いものの、安全性と認容性には慢性肝炎と大きな差はない[153, 157]。しかし、脾機能亢進による汎血球減少が背景にあるため、貧血、好中球減少、血小板減少などの血球減少の程度が強く、両薬剤の減量を要する頻度が高い[152, 155]。

代償性肝硬変に対するPeg-IFN、およびリバビリンの投与量を表8に示す。代償性肝硬変に対するPeg-IFNα-2bの標準投与量は1.0μg/kg/週、Peg-IFNα-2aの標準投与量は90μg/週である。

表8 C型代償性肝硬変におけるPeg-IFNα-2a、Peg-IFNα-2b、リバビリンの投与量(文献[45, 46]より)

体重	Peg-IFNα-2a(μg)	Peg-IFNα-2b(μg)	Ribavirin (mg)	
			Hb ≥14g/dl	Hb <14g/dl
35～45	90	40	600	400
46～60		50	600	400
61～75		70	800	600
76～80		80	800	600
81～90		80	1000	800
91～120		100	1000	800

【Recommendation】

- C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFNα-2b の標準投与量は 1.0μg/kg/週であり、Peg-IFNα-2a は 90μg/週である。投与期間は 48 週を基本とするが、慢性肝炎におけるレスポンスガイドセラピーと治療中止基準を参考にする。
- 国内臨床試験における C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFNα-2b 1.0μg/kg/週+リバビリン併用療法 48 週の治療成績は、1 型高ウイルス量で 22%(15/69)、1 型高ウイルス量以外で 79%(26/33)の SVR 率であり、1 型高ウイルス量以外で高い有効性が示されている。

5-1-2. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法

ダクラタスビルは NS5A 阻害剤、アスナプレビルは NS3-4A 領域を標的としたプロテアーゼ阻害剤である。ダクラタスビルは 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与、アスナプレビルは 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与され、2 剤併用によって 24 週間投与される。代償性肝硬変例でも投与量の減量は不要である。

ダクラタスビル/アスナプレビルの国内第 3 相試験では前治療無効例 87 例、IFN を含む治療法に不耐容または不適格例 135 例が対象となったが、このうち無効例群の 11 例、IFN(+RBV)不適格・不耐容例群の 11 例、計 22 例の代償性肝硬変症例が含まれており、22 例中 20 例(90.9%)が SVR を達成した(図9)。代償性肝硬変患症例とそれ以外の症例との比較を表9に示す。このように、国内第 3 相試験の結果では、有効性・安全性ともに肝硬変・非肝硬変の間に有意な差異はみられない。

表9　国内第 3 相試験における代償性肝硬変と非肝硬変症例との比較 [10)]

	代償性肝硬変	非肝硬変
症例数	22	200
SVR24	20(90.9%)	168(84.0%)
重篤な有害事象	2(9.1%)	11(5.5%)
死亡	0	0
投与中止例	2(9.1%)	9(4.5%)
AST 増加	1(4.5%)	15(7.5%)
ALT 増加	1(4.5%)	11(5.5%)

ただし、国内第 3 相試験で対象となっているのは代償性肝硬変のみであり、非代償性肝硬変症例はダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用となっておらず、安全性も確認されていない。

【Recommendation】

- ダクラタスビル/アスナプレビルの国内第 3 相試験における代償性肝硬変症例の SVR 率は 90.9%(20/22)であった。

- **有効性・安全性ともに代償性肝硬変とそれ以外の症例との間に有意な差異はみられない。**
- **非代償性肝硬変症例はダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用となっておらず、安全性も確認されていない。**

5-1-3. 1 型高ウイルス量・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択（図13）

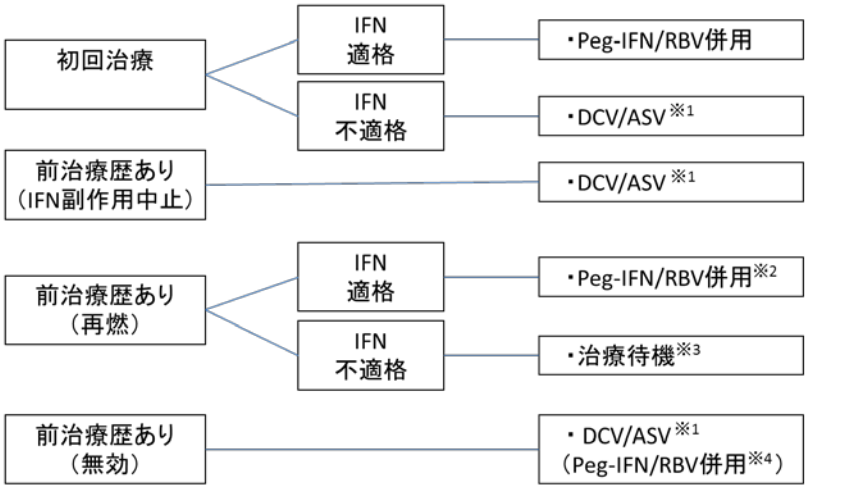
代償性肝硬変は線維化が高度に進行しており、発癌リスクがきわめて高い。従って、代償性肝硬変における抗ウイルス療法の選択は、慢性肝炎例の高発癌リスク群に対する治療方針に準ずる。
まず、血球減少その他の理由により IFN 不適格と判断される症例では、初回治療・既治療例ともダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が選択肢となる。ただし、この場合も慢性肝炎同様、極力 Y93/L31 変異を治療前に測定し、変異があった場合には治療待機も選択肢となるが、肝硬変症例では治療待機を行った場合の発癌リスクが高いため、変異例に対してダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行った結果の著効率、多剤耐性を獲得するリスク、および治療待機の間の発癌リスクとを十分に比較検討した上で治療方針を決定する。また、現時点で、前治療再燃例に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は保険認可されていない。

一方、IFN 適格と判断される症例では IFN-based therapy を行う。代償性肝硬変ではシメプレビルの保険適用がないため、IFN 適格例での初回治療における第一選択は原則として Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法となる。肝硬変に対する Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法の著効率は 3-4 割にとどまることから、IFN 適格例においてもダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が選択肢となると考えられるが、現時点で初回治療の IFN 適格例に対する同療法の保険適用はない。一方、前治療再燃例の場合、原則として、前治療が Peg-IFN+リバビリン 48 週投与であれば 72 週投与を行うが、既に 72 週投与が行われていた場合には治療待機とする。また、前治療無効例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果が低いため、IFN 適格・不適格にかかわらず、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を第一選択とする。ただし、この場合も、極力、治療前に Y93/L31 変異を測定し、変異があった場合には治療待機、あるいは前治療の Peg-IFN+リバビリンが 48 週投与で Partial responder であった場合に限り Peg-IFN+リバビリンによる再治療も治療選択肢とする。

抗ウイルス療法を行ってもウイルス排除が得られない場合、あるいは前治療再燃例で IFN 不適格など抗ウイルス療法の適応がない場合に、ALT 値が異常（30 U/l 超）である症例では肝庇護療法、あるいは Peg-IFN(IFN)少量長期投与を行う。肝硬変に対する IFN または Peg-IFN の少量維持療法は、肝病変の進展阻止および肝発癌の抑制に有用である可能性が示されている [31, 67, 71]。しかし、全ての症例で効果が得られるわけではなく、効果がみられない場合は治療中止基準に従って治療を中止する。

図13　ゲノタイプ１型・高ウイルス量・代償性肝硬変における治療フローチャート

C型代償性肝硬変ゲノタイプ1b型・高ウイルス量症例　治療の原則



※1 極力、Y93/L31変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対してDCV/ASV治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.
※2 原則として、前治療PEG-IFN/RBV(48週投与)の場合とする.
※3 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN(IFN)少量長期を行う.
※4 原則として、前治療PEG-IFN(IFN)/RBVのPartial responder（治療開始12週時のHCV RNA低下 2 Log以上）に限り、治療選択肢とする。

【Recommendation】

- 代償性肝硬変における抗ウイルス療法の選択は、慢性肝炎例の高発癌リスク群に対する治療方針に準ずる。
- IFN 不適格と判断される症例では、初回治療・既治療例ともダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が第一選択となるが、極力 Y93/L31 変異を治療前に測定し、変異があった場合には治療待機も選択肢となる。ただし、治療待機の間の発癌リスクと、変異例に対してダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行う場合の多剤耐性獲得のリスクとを十分に勘案して方針を決定する。
- IFN 適格と判断される症例の初回治療では原則として Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法を行う。前治療再燃例の場合、前治療が Peg-IFN+リバビリン 48 週投与であれば、原則として 72 週投与を行うが、既に 72 週投与が行われていた場合には治療待機とする。
- 前治療無効例では、IFN 適格・不適格にかかわらず、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を第一選択とする。ただし、Y93/L31 変異があった場合には治療待機、あるいは前治療 Peg-IFN+リバビリン併用療法（48 週投与）の Partial responder に限り、Peg-IFN+リバビリンによる再治療も治療選択肢とする。
- 抗ウイルス療法でもウイルス排除が得られない場合、あるいは抗ウイルス療法の適応がない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法（SNMC、UDCA）を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。ただし、効果がみられない場合は治療中止基準に従って治療を中止する。

5-1-4. 1 型高ウイルス量以外の代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択

1 型低ウイルス症例の代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法は 1 型高ウイルス量症例と同様である(図13)。初回治療であれば IFN 適格の場合 Peg-IFN+リバビリン併用療法、ゲノタイプ 1b で IFN 不適格の場合にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行う。再治療の場合も 1 型高ウイルス量症例のフローチャートに従う。ゲノタイプ2型の代償性肝硬変ではダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用はなく、原則として Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。

いずれの場合においても、抗ウイルス療法によってウイルス排除が得られない場合、IFN 治療への忍容性がない場合、さらに Y93/L31 変異を有しダクラタスビル/アスナプレビル治療を行わない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法(SNMC、UDCA)を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。ただし、効果がみられない場合は治療中止基準に従って治療を中止する。

5-2. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療

非代償性肝硬変では、肝不全死のリスクが高く、適応例に対しては肝移植が最も有効な治療法となる。しかし、肝移植後の C 型肝炎の再発により 5 年間に約 30%はグラフトロスに陥るため、海外では移植前に HCV の排除または抑制を目指して IFN 治療が行われている [158, 159]。いくつかの臨床試験では、ゲノタイプ 2 型症例などに対して Peg-IFN(+リバビリン併用)療法の有効性が報告されている [160-162]。しかし、非代償性肝硬変では、治療中の血小板減少、貧血、感染症、肝代償不全の発現リスクが高く、高度の血球減少のため、治療中止に至ることが多い。また、Child-Pugh 分類 grade A/B に対し 、grade C では、治療に伴う重篤な感染症合併が報告されている [163]。また、非代償性肝硬変に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の安全性は確認されておらず、投与を行うべきではない。以上より、現時点で非代償性肝硬変に対して推奨される抗ウイルス治療はない。

5-3. 血小板減少例に対する治療

脾機能亢進症に伴う血小板減少が顕著な症例では、Peg-IFN またはリバビリン併用療法を導入することは困難である。脾摘術あるいは部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization; PSE)により、血小板数を増加させ、IFN 治療を導入する工夫がなされている [164-166]。わが国では、主に Child-Pugh A の肝硬変を対象に、脾臓摘出術あるいは PSE を行った後、Peg-IFN(+リバビリン併用)療法が導入されている。いずれの方法も、ほとんどの症例で治療後に血小板数の増加がみられ、治療成績ではゲノタイプ 2 型で高い SVR 率がみられている。しかし、脾臓摘出術あるいは PSE のいずれにおいても、重症感染症 (overwhelming postsplenectomy infection; OPSI)、門脈血栓症、肝機能異常などの術後合併症が報告されている [165-167]。海外では血小板数を増加させる経口薬として thrombopoietin-receptor agonist である eltrombopag が開発されている [168]が、わが国ではまだ臨床に導入されていない。

【Recommendation】。

- C 型非代償性肝硬変では、IFN治療の有効性は低い。特に Child-Pugh 分類 grade C では、IFN治療の認容性は不良であり、血球減少および感染症などの重篤な副作用の発現がみられる。
- 非代償性肝硬変に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の安全性は確認されておらず、投与を行うべきではない。
- 血小板値が 5 万未満の C 型代償性肝硬変では、IFNの治療効果を考慮して、脾摘術あるいは脾動脈塞栓術を施行後にIFN治療を行うことが可能である。

6. 肝庇護療法

肝庇護療法は HCV の排除を目的とするのではなく、肝炎を沈静化し肝組織の線維化進展を抑えることを目的とする治療法である。C 型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN 等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。肝庇護療法の中でも科学的に有用性が示されているのはウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid; UDCA)と強力ネオミノファーゲンシー（Stronger Neo-minophagen C; SNMC）である。

6-1. ウルソデオキシコール酸（UDCA）

UDCA は胆汁酸製剤であり、1 日 600 mg～900 mg の投与が保険適用となっている。UDCA の肝炎に対する作用機序は肝細胞保護作用が主体であるが、細胞障害性の胆汁酸が UDCA に置き換わることによって肝細胞膜が保護されること、抗酸化ストレス作用、免疫調節作用、抗アポトーシス作用などの機序も想定されている [169)]。

UDCA の肝機能改善効果は、1 日 150 mg 投与から認められている [170, 171)]。全国多施設で施行された二重盲検試験では、UDCA 150 mg/日投与群に比べ 600 mg/日および 900 mg/日投与群での AST，ALT 値，γ-GTP 値は有意に改善していた [170)]。従って、現在では C 型慢性肝炎に対する UDCA の投与量は 600～900 mg/日が一般的である。副作用は、胃部不快感、下痢、便秘などの消化器症状が認められるが、比較的軽いことが多い。UDCA の発癌抑制効果についてのレトロスペクティブな研究では肝細胞癌の発生が有意に少なかったとも報告されている [172)]。

6-2. 強力ネオミノファーゲンシー（SNMC）

SNMC は甘草の成分であるグリチルリチンが主成分であり、肝障害への作用機序はグリチルリチンの持つ弱ステロイド作用による抗炎症作用、肝細胞膜の保護作用などである。これらの作用によって ALT 値の改善をみると考えられている。1 日 40 ml を1か月間投与する日本での二重盲検試験において、SNMC 投与群はプラセボ群よりも有意に AST, ALT 値の改善が得られた [173, 174)]。投与量は、40～100 ml を連日または間歇投与するが、日本で行われた用量比較試験では 40 ml 投与よりも 100 ml 投与の方が有意に ALT 値の改善が認められた [175, 176)]。また、SNMC の長期投与はコントロール群

よりも有意に肝硬変症への進展を抑制していた[177]。副作用としては、低カリウム血症、高血圧症などがある。

SNMC の発癌抑制効果については、慢性肝炎症例において、投与群が非投与群に比較して有意に肝発癌率が低かったという報告がある[177, 178]。さらに IFN 療法が無効であった症例においても SNMC の投与で肝発癌が有意に低いと報告されている[179, 180]。

6-3. ウルソデオキシコール酸と強力ネオミノファーゲンシーの併用療法

SNMC 単独と SNMC に UDCA を併用した併用療法との2群での無作為コントロール試験では、併用群で有意に ALT 値の改善率が高かった[181]。このように併用療法は炎症の沈静化に有用である。

【Recommendation】

- **C 型慢性肝炎に対する肝庇護療法として UDCA の内服・SNMC の注射、および両剤の併用療法が推奨される。**

7. 瀉血療法

C 型慢性肝炎においては鉄代謝が重要な役割を演じている。鉄は体内ではヘモグロビンをはじめとした重要な蛋白構成成分として用いられる必須金属である。しかし鉄が過剰に存在すると細胞障害性の強いヒドロキシラジカルなどが生成され、酸化ストレスの原因となりうる。C 型慢性肝炎では鉄過剰による酸化ストレスが病変の進展の一因となっているため、瀉血療法が補助的治療として考案された。また瀉血療法では鉄制限食を併用することも大切である。瀉血療法の適応は、肝庇護療法と同様で AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN 等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。

1994 年に C 型慢性肝炎症例で瀉血療法にて ALT 値の低下が認められることが日本から報告された[182]。さらに国内の多施設で行われた3ヶ月間の randomized, controlled study で、瀉血療法の ALT 値改善効果が認められた[183]。また瀉血療法によって ALT 値が 50%以上低下する症例は 80%、ALT 値が正常化する症例は 40～70%と報告されている[184, 185]。組織学的検討では、長期的な瀉血療法は組織の進展防止[186]、さらに改善を認めたと報告されている[187]。さらに長期的な瀉血療法によって、有意に肝発癌が抑制されたと報告されている[184]。

瀉血療法は、一般的には1回 200～400 ml を 1～2 週おきに行い、フェリチン値を 20 ng/ml 以下まで低下させることを目標とする。ヘモグロビン値が 9～10 g/dl 以下になった場合は、瀉血を中止し造血能の回復を待つ。目標達成後は、フェリチン値、ヘモグロビン値を参考に、適宜瀉血療法を追加する。副作用は、迷走神経反射による徐脈、血圧低下が起こることがまれにある。

瀉血は UDCA または SNMC との併用で相加的な効果が認められる。UDCA と瀉血療法の併用では、UDCA 単独投与よりも ALT 値の低下が認められている[188]。また SNMC との併用療法では、SNMC を投与する際に、少量の瀉血を併用することによって ALT 値がさらに改善すると報告されている[189]。瀉血とは異なる作用機序の治療を組み合わせることによって、さらに ALT 値を改善できる。

【Recommendation】

- C 型慢性肝炎に対して瀉血療法は有用な治療である。また肝庇護療法としての UDCA の内服、SNMC の注射との併用療法も考慮すべきである。

文　献

1)　Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989; 244: 359-62.

2)　Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. Hepatology. 1990; 12: 671-5.

3)　Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. Hepatology. 1992; 15: 37-41.

4)　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: 652-7.

5)　Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. Hepatology. 1999; 29: 1124-30.

6)　Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology. 1998; 27: 1394-402.

7)　Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med. 1999; 131: 174-81.

8)　Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2010; 52: 518-27.

9)　Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Anticancer Res. 2003; 23: 593-6.

10)　Iwasaki Y, Takaguchi K, Ikeda H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Hepatitis C patients with sustained virologic response to interferon therapy. Liver Int. 2004; 24: 603-10.

11)　Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol. 1999; 30: 653-9.

12) Shindo M, Hamada K, Oda Y, et al. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. Hepatology. 2001; 33: 1299-302.

13) Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. Dig Dis Sci. 2002; 47: 170-6.

14) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. Int J Cancer. 2000; 87: 741-9.

15) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med. 1986; 315: 1575-8.

16) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2012; 19: e134-e42.

17) Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009; 360: 1839-50.

18) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012; 56: 78-84.

19) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009; 360: 1827-38.

20) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2010; 362: 1292-303.

21) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. J Hepatol. 2014; 61: 219-27.

22) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. J Gastroenterol. 2014; 49: 941-53.

23) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. Hepatol Res. 2014.

24) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014; 59: 2083-91.

25)　林紀夫, 田中宣之. 未治療の genotype1 C 型慢性患者に対するバニプレビル (MK-7009)、ペグインターフェロンα-2b およびリバビリン併用投与の有効性及び安全性の検討. 肝臓. 2014; 55: A35.

26)　Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370: 1483-93.

27)　Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370: 1889-98.

28)　Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014; 370: 1879-88.

29)　小俣政男. Sofosbuvir in combination with ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and treatment-experienced Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection; results of a phase 3 multicenter study 肝臓. 2014; 55: A36.

30)　Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 2007; 79: 1095-102.

31)　Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFNalpha-2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol. 2013; 48: 382-90.

32)　George SL, Bacon BR, Brunt EM, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. Hepatology. 2009; 49: 729-38.

33)　Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology. 2010; 52: 833-44.

34)　Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. J Hepatol. 1998; 28: 531-7.

35)　Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. Ann Intern Med. 1997; 127: 875-81.

36)　Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, et al. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. J Viral Hepat. 2007; 14: 556-63.

37)　Reichard O, Glaumann H, Fryden A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. J Hepatol. 1999; 30: 783-7.

38)　Saracco G, Rosina F, Abate ML, et al. Long-term follow-up of patients with chronic

hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. Hepatology. 1993; 18: 1300-5.

39) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med. 1998; 129: 94-9.

40) Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. Clin Pharmacokinet. 1990; 19: 390-9.

41) Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. Cancer Drug Deliv. 1985; 2: 313-8.

42) Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. Med Sci Res. 1984; 15: 615-6.

43) 伊藤貴, 原歩, 小玉博明, 他. C 型慢性肝炎に対するインターフェロンの夜間投与　QOL に及ぼす影響. 多摩消化器シンポジウム誌. 1995; 9: 46-9.

44) Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. Semin Liver Dis. 2003; 23 Suppl 1: 23-8.

45) ペグインターフェロンα-2b 製剤「ペグイントロン皮下注用」添付文書. MSD, 2011.

46) ペグインターフェロンα-2a 製剤「ペガシス皮下注用」添付文書. 中外製薬, 2011.

47) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. Intern Med. 2010; 49: 957-63.

48) Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. Intern Med. 2011; 50: 2083-8.

49) Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Natural human interferon beta plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and a high viral load. Intern Med. 2008; 47: 1827-34.

50) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, et al. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. Hepatol Res. 2012; 42: 241-7.

51) Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, et al. Anti-interferon-α neutralizing antibody is strongly associated with non-response to pegylated interferon-α plus ribavirin in chronic hepatitis C including patients with interferon-responsive IL28B-type. Hepatology. 2010; 52 (Suppl): 767A.

52) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al. A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with

high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. Hepatology. 2001; 34: 377-84.

53) Okushin H, Morii K, Uesaka K, et al. Twenty four-week peginterferon plus ribavirin after interferon-beta induction for genotype 1b chronic hepatitis C. World J Hepatol. 2010; 2: 226-32.

54) Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. Virology. 2006; 344: 119-30.

55) Sen GC. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol. 2001; 55: 255-81.

56) Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. Annu Rev Biochem. 1998; 67: 227-64.

57) Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36: 1273-9.

58) Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. CNS Drugs. 2005; 19: 105-23.

59) Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. Neuropsychopharmacology. 2002; 26: 643-52.

60) Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, et al. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. J Viral Hepat. 2000; 7: 211-7.

61) Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. Semin Clin Neuropsychiatry. 2001; 6: 277-94.

62) 堺隆弘，小俣政男，飯野四郎，他. Ro25-8310(ペグインターフェロンアルファ-2a)の C 型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験. 医学と薬学. 2003; 50: 655-72.

63) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 2009; 361: 580-93.

64) Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010; 138: 116-22.

65) Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2010; 138: 108-15.

66) Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. Hepatology. 2010; 51: 1176-84.

67) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet. 1995; 346: 1051-5.

68) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med. 2008; 359: 2429-41.

69) Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology. 2009; 136: 138-48.

70) Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011; 140: 1990-9.

71) Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. Gastroenterology. 2011; 140: 840-9; quiz e12.

72) Kajiwara E, Ooho A, Yamashita N. Effectiveness of biweekly low-dosage peginterferon treatment on the improvement of serum alanine aminotransferase and alpha-fetoprotein levels. Hepatol Res. 2012; 42: 254-63.

73) 角田圭雄，中村武史，小畑達郎，他. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンα2a 少量療法はグリチルリチン製剤に比して有意に ALT 値および AFP 値を低下させる．肝臓. 2011; 52: 644-51.

74) Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. Hepatology. 2011; 53: 1100-8.

75) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. Hepatol Res. 2007; 37: 490-7.

76) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med. 2003; 138: 299-306.

77) Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, et al. Long-term interferon maintenance therapy improves survival in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation. A matched case-control study. Oncology. 2007; 72 Suppl 1: 132-8.

78) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical

recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Intervirology. 2005; 48: 64-70.

79) Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. J Gastroenterol Hepatol. 2005; 20: 1553-9.

80) Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, et al. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. J Med Chem. 1972; 15: 1150-4.

81) Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. Hepatology. 2002; 35: 1002-9.

82) Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. Hepatology. 1997; 26: 473-7.

83) Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. J Hepatol. 1996; 25: 591-8.

84) Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Lancet. 1991; 337: 1058-61.

85) Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, et al. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. J Hepatol. 1995; 23 Suppl 2: 17-21.

86) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002; 347: 975-82.

87) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001; 358: 958-65.

88) 抗ウイルス剤「コペガス」錠添付文書. 中外製薬, 2011.

89) 抗ウイルス剤「レベトール」カプセル添付文書. MSD, 2011.

90) Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. Clin Drug Investig. 2008; 28: 9-16.

91) 飯野四郎, 沖田極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロンα-2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性　インターフェロンα-2b とリバビリン 6 ヵ月併用療法との retrospective な比較. 肝・胆・膵. 2004; 49: 1099-121.

92) Kuboki M, Iino S, Okuno T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22:

645-52.
93) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他. Genotype 1 かつ低ウイルス量,あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロンα-2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性 インターフェロンα-2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較. 肝・胆・膵. 2006; 52: 645-63.
94) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, et al. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2008; 38: 52-9.
95) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. Nature. 2010; 464: 405-8.
96) Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. Gastroenterology. 2010; 139: 1190-7.
97) Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, et al. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. J Med Virol. 2011; 83: 1048-57.
98) Lin C, Lin K, Luong YP, et al. In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061: structural analysis indicates different resistance mechanisms. J Biol Chem. 2004; 279: 17508-14.
99) Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3.4A serine protease. Infect Disord Drug Targets. 2006; 6: 3-16.
100) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013.
101) 田辺三菱製薬. 抗ウイルス剤　テラビック錠 250mg インタビューフォーム. 2014.
102) 鳥居秀嗣. C 型肝炎のすべて　テラプレビルにおける皮膚症状とその対策. 肝胆膵. 2011; 63: 1188-93.
103) Thompson AJ, Fellay J, Patel K, et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. Gastroenterology. 2010; 139: 1181-9.
104) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. Hepatology. 2011; 53: 415-21.
105) テラビック錠 250mg 使用成績調査（全例調査）中間集計 Vol.5. 田辺三菱製薬, 2013.
106) 抗ウイルス剤「テラビック錠 250mg」添付文書. 田辺三菱製薬, 2014.

107) Ozeki I, Akaike J, Karino Y, et al. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. J Gastroenterol. 2011; 46: 929-37.

108) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. Gastroenterology. 2007; 132: 1767-77.

109) Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, et al. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. J Viral Hepat. 2012; 19: e112-9.

110) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2405-16.

111) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2417-28.

112) Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011; 54: 1433-44.

113) Driggers EM, Hale SP, Lee J, et al. The exploration of macrocycles for drug discovery--an underexploited structural class. Nat Rev Drug Discov. 2008; 7: 608-24.

114) Tsantrizos YS. The design of a potent inhibitor of the hepatitis C virus NS3 protease: BILN 2061--from the NMR tube to the clinic. Biopolymers. 2004; 76: 309-23.

115) Lenz O, Verbinnen T, Lin TI, et al. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 1878-87.

116) Lin TI, Lenz O, Fanning G, et al. In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 1377-85.

117) Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol. 2013.

118) Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-Naive genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. Hepatology. 2013.

119) Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 Infection: a phase IIb trial. Gastroenterology. 2013.

120) Jacobson I, Dore G, Foster G, et al. Simeprevir (tmc435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV Genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. J Hepatol. 2013; 58: S568.

121) Manns M, Marcellin P, Fred Poordad F, et al. Simeprevir (TMC35) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. J Hepatol. 2013; 58: S568.

122) Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from PROMISE, a phase III trial. Gastroenterology. 2013; 144: S151.

123) Huisman M, Snoeys J, Monbaliu J, et al. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between tmc435 and hepatic transporters. Hepatology. 2010; 52: 461A.

124) 抗ウイルス剤「ソブリアードカプセル 100mg」添付文書. ヤンセンファーマ, 2013.

125) Lenz O, Fevery B, Vijgen L, et al. TMC435 in patients infected with HCV genotype 1 who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: virologic analyses of the ASPIRE Trial. J Hepatol. 2012; 56: S5.

126) Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. Nature. 2010; 465: 96-100.

127) McPhee F, Sheaffer AK, Friborg J, et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 5387-96.

128) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. 2012; 366: 216-24.

129) ダクルインザ錠　インタビューフォーム. ブリストルマイヤーズ株式会社, 2014.

130) スンベプラカプセル　インタビューフォーム. ブリストルマイヤーズ株式会社, 2014.

131) McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 3670-81.

132) Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3641-50.

133) Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012; 26: 487-503.

134) Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014. doi:

10.1016/S0140-6736(14)61059-X. [Epub ahead of print]

135) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol. 2013; 58: 646-54.

136) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. J Hepatol. 2013; 58: 655-62.

137) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 150: 528-40.

138) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. J Gastroenterol. 2011; 46: 1031-7.

139) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology. 2009; 136: 1618-28 e2.

140) Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser partial- or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the realize study. J Hepatol. 2011; 54: S6-S7.

141) Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. Gastroenterology. 2014; 146: 430-41 e6.

142) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. Hepatol Int. 2009; 3: 468-79.

143) Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa-2A (PEGASYS™) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study. J Hepatol. 2000; 32: 29.

144) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and low-virus load. Intern Med. 2009; 48: 253-8.

145) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. J Viral Hepat. 2010; 17: 336-

44.
146) 入潮佳子, 今井康陽, 三田英治, 他. セロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α-2a 単独療法の有効性に関する検討. 肝臓. 2011; 52: 236-43.
147) Sato Y, Tokuue H, Kawamura N, et al. Short-term interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral load. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 968-72.
148) Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, et al. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. Dig Dis Sci. 2011; 56: 3335-42.
149) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. J Gastroenterol. 2013; 48: 535-43.
150) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. J Gastroenterol. 2011; 46: 1335-43.
151) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. Hepatol Res. 2012; 42: 33-41.
152) Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2007; 47: 484-91.
153) Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. J Viral Hepat. 2006; 13: 762-9.
154) 泉並木, 金子周一, 西口修平, 他. C 型代償性肝硬変に対するペグインターフェロンα-2a(40KD)とリバビリン併用療法の有効性および安全性の検討　臨床第 II/III 相試験. 消化器内科. 2011; 53: 335-42.
155) Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. Hepatology. 2010; 51: 388-97.
156) Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. Antivir Ther. 2008; 13: 663-73.
157) Abergel A, Hezode C, Leroy V, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. J Viral Hepat. 2006; 13: 811-20.

158) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology. 2002; 122: 889-96.

159) Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2006; 12: 1192-204.

160) Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Transplant Proc. 2008; 40: 1918-20.

161) Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol. 2003; 39: 389-96.

162) Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. J Hepatol. 2007; 46: 206-12.

163) Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. J Hepatol. 2009; 50: 719-28.

164) Foruny JR, Blazquez J, Moreno A, et al. Safe use of pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C virus cirrhotic patients with hypersplenism after partial splenic embolization. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1157-64.

165) Miyake Y, Ando M, Kaji E, et al. Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. Hepatol Res. 2008; 38: 980-6.

166) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. Hepatol Res. 2009; 39: 439-47.

167) 緒方俊郎, 鹿毛政義. 肝硬変に対する脾摘を再考する　その変遷と功罪. 肝臓. 2010; 51: 205-18.

168) McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med. 2007; 357: 2227-36.

169) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38: 123-31.

170) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut. 2007; 56: 1747-53.

171) Takano S, Ito Y, Yokosuka O, et al. A multicenter randomized controlled dose study of

ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. Hepatology. 1994; 20: 558-64.
172) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14: 164-9.
173) Suzuki F, Ohta T, Takino T, et al. Effects logic examination. Seventy-one patients in Group A of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. Double-blind trial. Asian Med J. 1983; 26: 423-38.
174) 鈴木宏. 強力ネオミノファーゲン C の慢性肝炎に対する治療効果について　ー二重盲検法による検討ー. 医学のあゆみ. 1977; 102: 562.
175) Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatol Res. 2001; 19: 31-40.
176) Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17: 1198-204.
177) Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002; 62 Suppl 1: 94-100.
178) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer. 1997; 79: 1494-500.
179) Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2007; 37 Suppl 2: S287-93.
180) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig Dis Sci. 2006; 51: 603-9.
181) Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11: 1077-83.
182) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. Am J Gastroenterol. 1994; 89: 986-8.
183) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol. 2004; 39: 570-

4.
184) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2007; 42: 830-6.
185) Kawamura Y, Akuta N, Sezaki H, et al. Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection. J Gastroenterol. 2005; 40: 901-6.
186) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. Cancer Res. 2001; 61: 8697-702.
187) Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23: 1178-84.
188) Wakusawa S, Ikeda R, Takikawa T, et al. Combined phlebotomy and ursodeoxycholic acid treatment in the patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2000; 18: 54-62.
189) Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, et al. Efficacy and safety of addition of minor bloodletting (petit phlebotomy) in hepatitis C virus-infected patients receiving regular glycyrrhizin injections. J Gastroenterol. 2009; 44: 577-82.
190) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009; 49: 1335-74.

「C 型肝炎治療ガイドライン（第 3 版）」肝炎診療ガイドライン作成委員の利益相反

① 報酬額：1 つの企業・団体から年間 100 万円以上

なし

② 株式の利益：1 つの企業から年間 100 万円以上，あるいは当該株式の 5%以上保有なし

③ 特許使用料：1 つにつき年間 100 万円以上

（株）エスアールエル

④ 講演料：1 つの企業・団体から年間合計 100 万円以上

MSD（株）、大日本住友製薬（株）、ブリストル・マイヤーズ（株）、田辺三菱製薬（株）、東レ（株）、ヤンセンファーマ（株）、中外製薬（株）、第一三共（株）、バイエル薬品（株）⑤ 原稿料：1 つの企業・団体から年間合計 100 万円以上

なし

⑥ 研究費・助成金などの総額：1 つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上

なし

⑦ 奨学（奨励）寄付などの総額：1 つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が 200 万円以上

MSD（株）、田辺三菱製薬（株）、中外製薬（株）、第一三共（株）

⑧ 企業などが提供する寄付講座：（企業などからの寄付講座に所属している場合に記載）

MSD（株）、大日本住友製薬（株）、ブリストル・マイヤーズ（株）、東レ（株）、中外製薬（株）

⑨ 旅費，贈答品などの受領：1 つの企業・団体から年間 5 万円以上

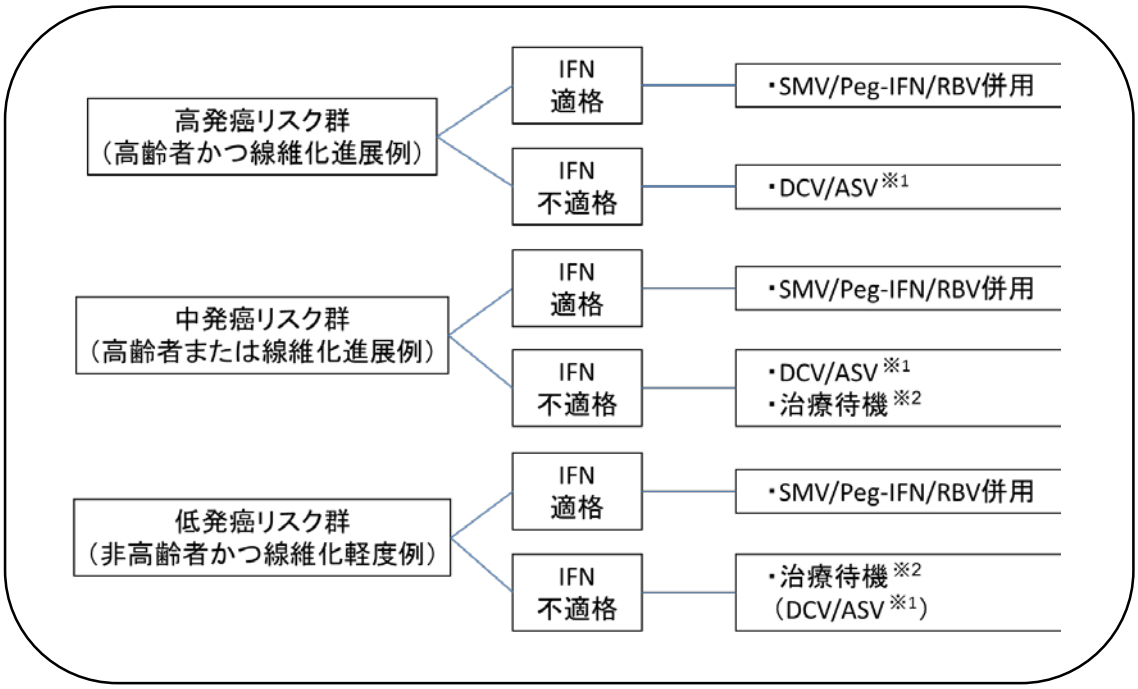
なし

資料1　C型慢性肝炎ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量症例に対する治療の原則・治療フローチャート

この治療フローチャートは、2014 年 9 月のダクラタスビル/アスナプレビル発売を受け改訂された。ダクラタスビル/アスナプレビル治療に当たっては、以下の 2 点に留意すること。

- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- 非代償性肝硬変を対象としたダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

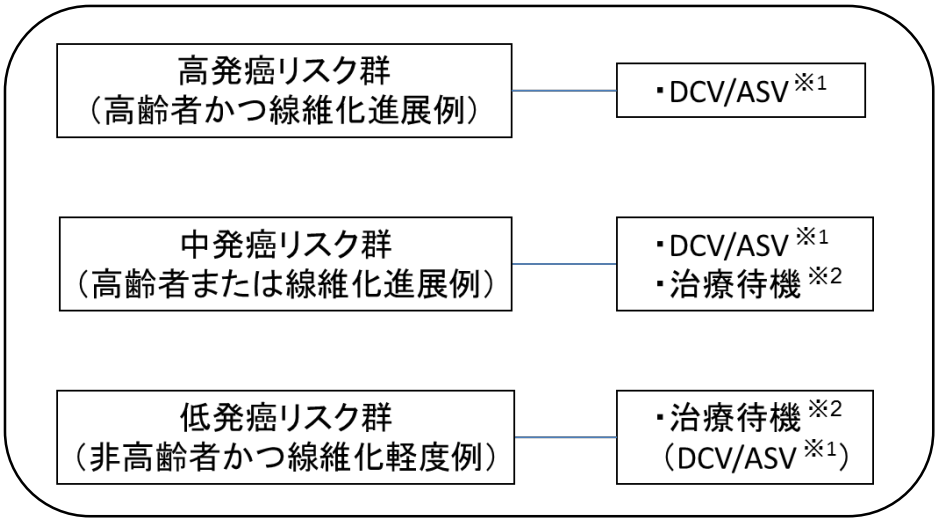
1. 初回治療



※1 極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.

※2 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

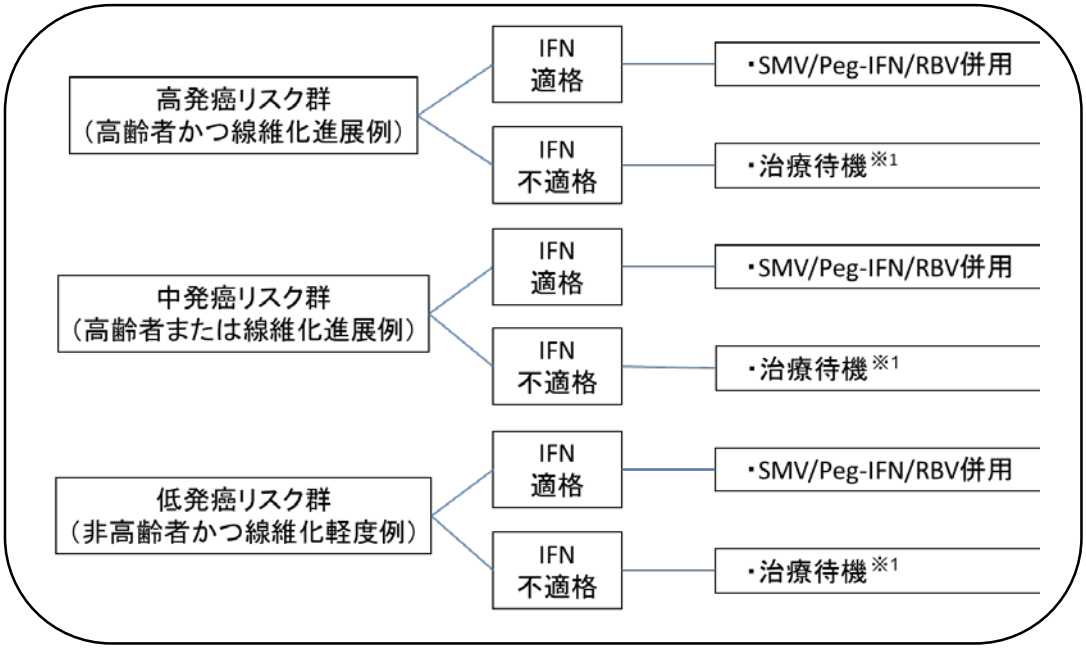
2. 既治療・ IFN(+RBV)副作用中止



※1 極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.

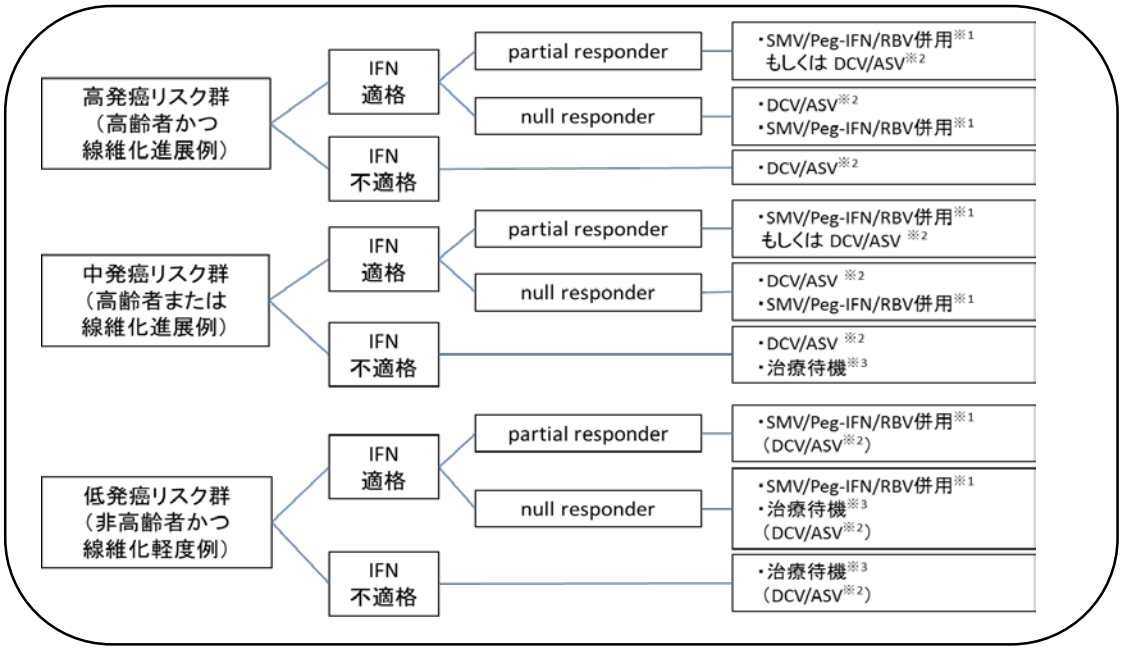
※2 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

3. 既治療・ 前治療再燃



※1 現時点で使用可能な抗ウイルス療法はなく、ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

4. 既治療・前治療無効：前治療 12 週時のウイルス減少量が判明している場合

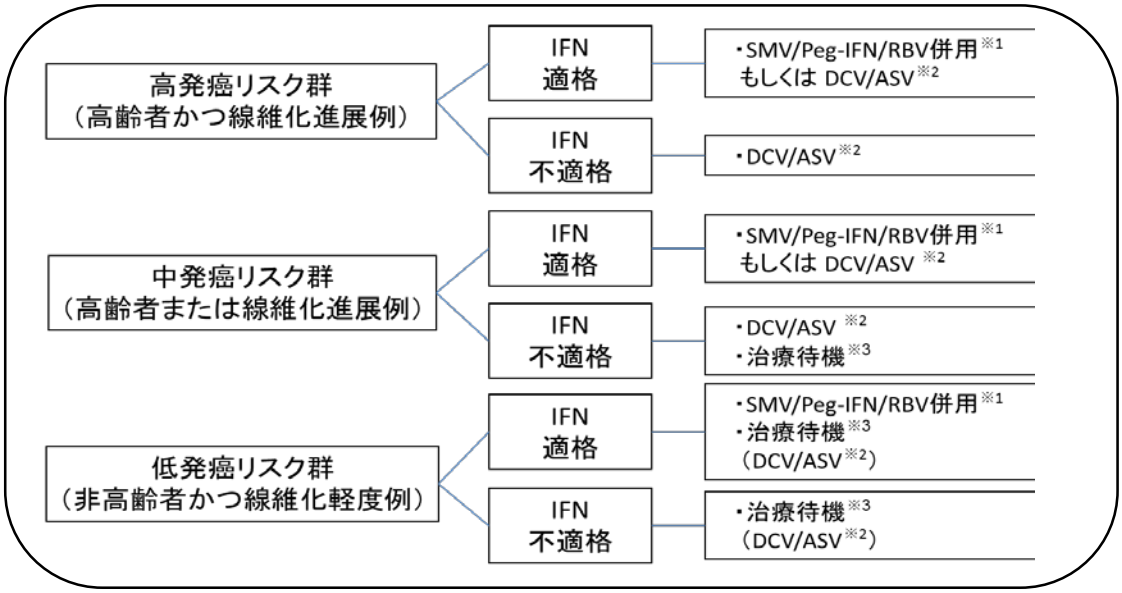


※1 初回治療例や前治療再燃例に比し治療効果が低く、NS3 耐性ウイルスを惹起するリスクが高いことを説明する.

※2 極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、治療待機を含めた治療方針を考慮する。治療待機の場合、その発癌リスクと、変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.

※3 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

5. 既治療・前治療無効：前治療 12 週時のウイルス減少量が不明な場合

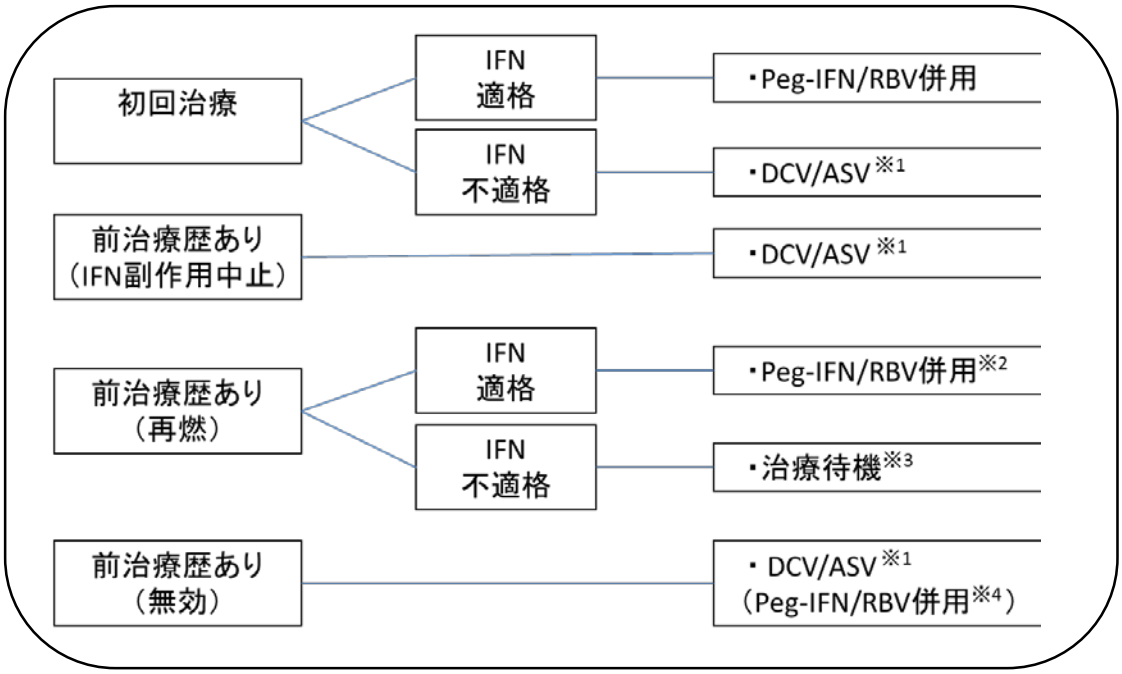


※1 初回治療例や前治療再燃例に比し治療効果が低く、NS3 耐性ウイルスを惹起するリスクが高いことを説明する.

※2 極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、治療待機を含めた治療方針を考慮する。治療待機の場合、その発癌リスクと、 変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.

※3 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

6. 代償性肝硬変



※1 極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、治療待機を考慮する。即ち、治療待機の場合の発癌リスクならびに変異例に対して DCV/ASV 治療を行う場合の著効率と多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する.

※2 原則として、前治療 PEG-IFN/RBV(48 週投与)の場合とする.

※3 ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN)少量長期を行う.

※4 原則として、前治療 PEG-IFN(IFN)/RBV の Partial responder（治療開始 12 週時の HCV RNA 低下 2 Log 以上）に限り、治療選択肢とする。

資料2　治療中止基準

（1） Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療中止基準

HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12 週で 2 log 以上の HCV RNA 量低下を認めた場合も、36 週までに HCV RNA の陰性化がない場合には治療を中止する。

ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後 36 週の時点で AST/ALT が正常化した症例では、治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

（2） 生化学的改善を目指した Peg-IFN (IFN)少量投与の治療中止基準：

治療開始 6 か月以内に ALT 値改善(40 U/l 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は治療を中止する。

資料3 ウイルス学的反応の定義

ウイルス学的反応	定義
Rapid virological response (RVR)	治療開始後 4 週で血中 HCV RNA 感度以下
extended RVR	治療開始後 4 週・12 週のいずれにおいても血中 HCV RNA 感度以下
Early virological response (EVR)	cEVR あるいは pEVR
Complete EVR(cEVR)	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA 感度以下
Partial EVR(pEVR)	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が陽性だが 2log 以上低下
End-of-treatment response (ETR)	治療終了時血中 HCV RNA 感度以下
Sustained virological response (SVR)	治療終了後 24 週で血中 HCV RNA 感度以下
Breakthrough	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療中に再出現
Relapse	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療終了後に再出現
Non-responder	治療中に HCV-RNA が感度以下にならず
Null responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満
Partial responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない

注：AASLD から 2009 年に発表された「C 型肝炎ガイドライン」[190]では、「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし感度以下にならない」を、それぞれ nonresponder、null responder、partial responder と定義していた。しかし、テラプレビルとボセプレビルの登場を期してアップデートされた 2011 版[112]では、nonresponder というカテゴリーは採用されず、null responder、partial responder が「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満」「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」と再定義されている。

本ガイドラインでは 2011 年版の AASLD に準じて null/partial responder を定義し、さらに null/partial responder を包括した“無効”として”Non-responder”を定義する。

資料4　薬剤耐性変異測定

薬剤耐性変異の測定は保険適用外ではあるものの、以下の 3 社による外注検査が可能である。各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

（1）ビー・エム・エル

BML 社では PCR-Invader 法によって以下の 2 項目を解析している。

1）HCV 薬剤耐性　INV 法（依頼コード No. 12215）

NS3 領域 6 か所（V36、T54、Q80、R155、A156、D168）、NS5A 領域 2 か所（Y93、L31）、計 20 種類のアミノ酸変異をパネル解析、陰性・弱陽性・陽性に分けて報告。

2）HCV　Y93H　INV 法（依頼コード No.12216）

NS5A 領域 Y93H 変異株存在比率を相対定量値（PCR(-)、および 1%未満～99%以上）によって報告。

（2）LSI メディエンス

LSI メディエンス社ではダイレクトシークエンス法により、HCV 薬剤耐性変異解析（項目コード 26137）として NS5A 領域の L31、Y93 の 2 か所の HCV 変異を解析。

（3）エス・アール・エル

SRL 社では HCV DCV 耐性変異(L31/Y93)（項目コード 6506-3）として、ダイレクトシーケンス法による NS5A 領域の L31、Y93 の 2 か所の HCV 変異、およびサイクリーブ PCR 法による NS5A 領域の Y93H の HCV 変異を解析。

L31、Y93 を野生型(Y)、変異型(H)、混在型(Y/H)等で報告、同時に NS5A 領域 Y93H 変異株の存在比率を 10%単位で報告。