

平成23年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業
(肝炎分野)

ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班

平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン

平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron (24週間) + Ribavirin:Rebetol (24週間) + Telaprevir :Telavic (12週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)

★ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与する宿主側の因子であるIL28Bの遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR及びCore領域aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

★ 年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+ Ribavirin併用療法を選択する。

★ Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

Genotype1・高ウイルス量症例でPeg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir併用療法の適応(注意事項)

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir3剤併用療法では、IFN+Ribavirin2剤併用治療に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hbの絶対値及び減少量の両方を考慮したRibavirinの減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb量低値、女性例において高いことから、これらの3剤併用療法非適応例と予測される場合Genotype1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir3剤併用療法では、Stevens-Johnson症候群、薬剤性過敏症症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には3剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。
3. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir3剤併用療法では、投与初期(1-7日間以内)より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になったの場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 3者併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb値 (g/dl)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	通常用量 (2250mg)
13.0～14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量(1500mg)
12.0～13.0未満	200mg 減量	減量(1500mg)
12.0未満	3者併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療でTelaprevirを含む3剤併用療法を開始にあたっての宿主側の因子 (*IL28B*) およびウイルス側の因子 (ISDR及びCore aa70) からみた治療適応
(初回治療例)

1. *IL28B* の遺伝子rs8099917が TTの症例は、Telaprevirを含む3剤併用療法の治療効果が高いことから3剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb値、性別等からTelaprevirを含む3剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
2. *IL28B* の遺伝子rs8099917が TG, GGで、ISDRがwild (0-1)、Core aa70が mutantの症例は、IFN+Ribavirin併用療法での治療効果が低いことからTelaprevirを含む3剤併用療法の行なうのも選択支のひとつである。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b + Ribavirin(24週間) + Telaprevir (12週間) 併用療法	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間)
		IFN β + Ribavirin (36週間)

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインー1

A) 新規に治癒目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

- 1.Genotype1でIFN療法(Peg製剤、Ribavirinとの併用含む)再燃例への再投与は、Peg-IFN α 2b + Ribavirin +Telaprevir3剤併用療法の24週間(T12/PR24)の治療効果が極めて高い(治癒率88%)ことから、T12/PR24の投与を基本とする。
- 2.Genotype1でIFN療法(Peg製剤、Ribavirinとの併用含む)無効例への再投与は、前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下した症例には宿主側及びウイルス側因子を考慮して3剤併用療法の治療期間を48週間(T12/PR48)にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 LogIU/mL以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN α 2b + Ribavirin +Telaprevir3剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を待つことが望ましい。
- 3.Genotype1症例にて、Hb値を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
- 4.Genotype2でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN + Ribavirin併用療法36週間投与が基本である。
- 5.うつ病・うつ状態などIFN α が不適応および、Peg-IFN α + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインー2

B) 現在、治癒目的でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) にて再治療中の患者に対する治療法の選択

1. Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β) + Ribavirin併用療法で治療後12週以内にHCV RNAが陰性化している症例は48週間投与を完遂することが、治療の基本である。また、治療期間、HCV RNAの陰性化状況等に応じてTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。
2. Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β) + Ribavirin併用療法で治療後13週以降にHCV RNAが陰性化している症例、あるいはHCV RNAが陰性化していない症例は副作用を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインー3

C) 進展予防(発癌予防)の治療

1. Telaprevirを含む3剤併用療法およびRibavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50歳以上F2以上)では、IFNの副作用の素因を考慮し、発癌予防目的のIFNの長期投与が選択肢となる。なお、IFN- α 製剤は300万単位/日を3回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg製剤を除く)も可能である。またPeg-IFN α 2a製剤を使用する場合は90 μ g/日を1回/1~2週を使用する。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3 (F2~F3)では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。

肝炎の治癒および・発癌抑制を目指した血清ALT正常 C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30\text{IU/L}$	2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4ヵ月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法 を考慮。
31-40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。※

※遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

平成24年のC型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の場合

治療開始12週後にHCV RNAが陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中にHCV RNAがBreakthrough (2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療を中止する。

2. Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法の場合

Peg-IFN α 2b+Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下がなくHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。

しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下し、ALT値が正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を期待する。

3. IFN単独投与の場合

進展予防(発癌予防)の治療で、IFN製剤投与開始6か月以内にALT値 and/or AFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する。

B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

B型慢性肝炎の治療は、35歳未満はdrug free、最終的にはHBs抗原陰性化を目指してIFN単独治療あるいは核酸アナログ・IFNのsequential療法を基本とする。35歳以上は、HBV DNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤（初回核酸アナログ製剤 Entecavir、LamivudineおよびEntecavirの耐性症例はLamivudine+Adefovir併用療法）を長期投与あるいは核酸アナログとIFNを使用し、HBs抗原陰性化を目指す。

IFN・sequential治療とは 核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化した（または陰性）症例でdrug freeを目指し、IFNと核酸アナログを1ヵ月間併用後5ヵ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続してIFNを24週間（48週間）使用し治療を中断する治療と定義する。

35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	<ul style="list-style-type: none">① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週)② Sequential療法③ Entecavir	<ul style="list-style-type: none">① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週)② Entecavir
e抗原陰性	<ul style="list-style-type: none">① Sequential療法② Entecavir	<ul style="list-style-type: none">① 経過観察またはEntecavir② Peg-IFN α 2a (48週)

血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir

35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上
肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与 (24~48週)
e抗原陰性	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週)	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週)

Lamivudine投与中B型慢性肝炎患者に対する 核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA量	治療法	
< 2.1 log copies/mL ¹⁾ 持続	原則Entecavir 0.5mg/日 に切り替え	
≥ 2.1 log copies/mL	2) VBT なし	Entecavir 0.5mg/日に 切り替え可
	VBT あり	Adefovir 10mg/日併用

1) 持続期間は、6ヵ月 を目安とする

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 log copies/mL以上の上昇)

B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-1）

1. B型肝炎は、HBV genotypeにより治療効果が異なるため、genotypeを測定して治療法を決定する。 特に、genotype A, Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、**可能なかぎりPeg-IFN α 2a(48週間)あるいはIFN(24週間～48週間)を第一選択にすることが望ましい。**
2. IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。
3. Lamivudine及び Entecavir耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir併用療法を基本とする。しかし、Lamivudine+Adefovir併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNAが4 log copies/mL以上でかつALT値 ≥ 31 IU/Lの症例はEntecavir+Adefovir併用療法も選択肢のひとつとなる。
4. Lamivudine、Adefovir、Entecavirのいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、Entecavir+Adefovir併用療法あるいはTenofovirも選択肢のひとつとなる。

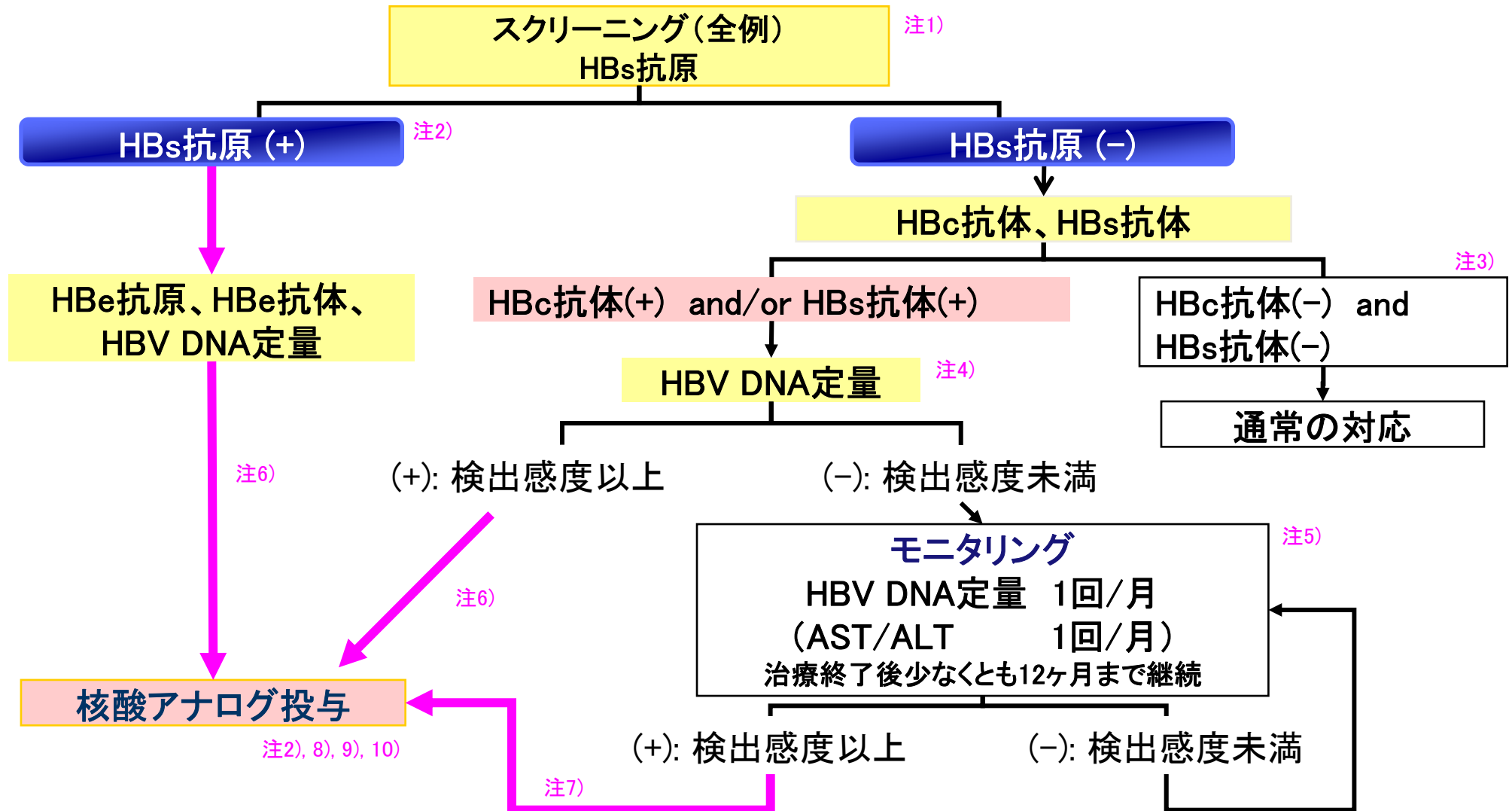
B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

5. Sequential療法を行う場合は、核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化（または陰性）症例で核酸アナログを十分投与し、HBV DNAの陰性化期間が1年以上経過し、Core関連抗原（HBcrAg）も3.0 Log U/mL以下、HBsAg 1000 IU/mL以下の症例に行うのが望ましい。
6. Adefovir併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、Adefovirは隔日投与にする。
7. 抗ウイルス療法は、ALT値が ≥ 31 IU/Lの場合に考慮する。35歳以上でF2以上の進行例にはALT値 < 31 IU/Lでもウイルス増殖が持続する場合は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法（SNMC、UDCA等）で経過をみることも可能である。
8. HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため Entecavirは原則として使用すべきでない。従ってEntecavir開始時にはインフォームドコンセントを取得した上でHIV抗体の測定を行うことが望ましい。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策(補足-4)

- 1.HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。
- 2.HBs抗原が陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害をきたすことがあるため経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい。
(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする。)

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン (2011.9.26 改訂版)



平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドラインの 主な改正点

1. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+Ribavirin+Telaprevir
3者併用療法の位置付け
2. B型慢性肝炎に対するPeg-IFN単独療法の
位置付け
3. C型肝硬変に対するPeg-IFN+Ribavirin
2者併用療法の位置付け

ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-1

A) 治癒目的のIFN療法(C型肝硬変)

1. C型代償性肝硬変に対する治療法は治癒率が考慮して、PegIFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Genotype1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例へのPegIFN α + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準として、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 LogIU/mL以下に低下するが、HCV RNAが陽性 (Real time PCR法)で、36週までに陰性化した症例ではプラス24週 (トータル72週間)に投与期間を延長する。
3. Genotype1かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態やHb値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN療法 (IFN β :FeronあるいはIFN α :Sumiferon) 療法を選択することが望ましい。(なお、IFN α 自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射も可能である。)

ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2

B) 治癒目的の核酸アナログ治療(B型肝炎)

1. HBV DNA量が3 log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
2. B型肝炎硬変(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤はEntecavir を、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。
3. B型肝炎硬変(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C型肝炎硬変で治癒目的のIFN無効例にはALT, AFP値の低下を目指しIFN (IFN α : Sumiferon) の少量長期療法を行う。(IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。) または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
2. B型肝炎硬変および肝細胞癌治癒後の症例でHBV DNA 3log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNAを低下させ再発予防を目指す。
3. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤(Livact)を使用して発癌抑制を目指す。

肝硬変に対するガイドライン補足

1. Peg-IFN α + Ribavirin併用療法が行えないC型代償性肝硬変に対するIFNの単独療法は、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様48週間～72週間の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与 (Ribavirin併用療法を含む) で12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目指した3MU/日、週3回投与の長期投与を行うが投与開始6か月以内にALT値やAFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎肝硬変では、IFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN (Ribavirin併用を含む) 治療を行うことが可能である。