



# C型肝炎治療ガイドライン

(第5.4版・簡易版)

2017年4月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

## 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。
- 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。

## 2. C型肝炎の治療対象

- 非代償性肝硬変を除くすべてのC型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象となるが、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/ $\mu$ 未満)のC型肝炎患者は、抗ウイルス療法の良い治療適応である。
- 肝病変以外の合併疾患による予後が不良である場合は治療対象としない。
- ALT 30 U/l 以内、かつ血小板数 15 万/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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。

### <年齢・線維化による発癌リスクおよび早期治療必要性の決定>

		年齢	
		高齢者(66歳以上)	非高齢者(65歳以下)
線維化	進展例*	高発癌リスク群	中発癌リスク群
	軽度例	中発癌リスク群	低発癌リスク群

\*線維化進展例:肝線維化 F2 以上、または血小板数 15 万/ $\mu$ 未満

- 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。
- 中発癌リスク群(高齢あるいは線維化進展例)でも早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。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。

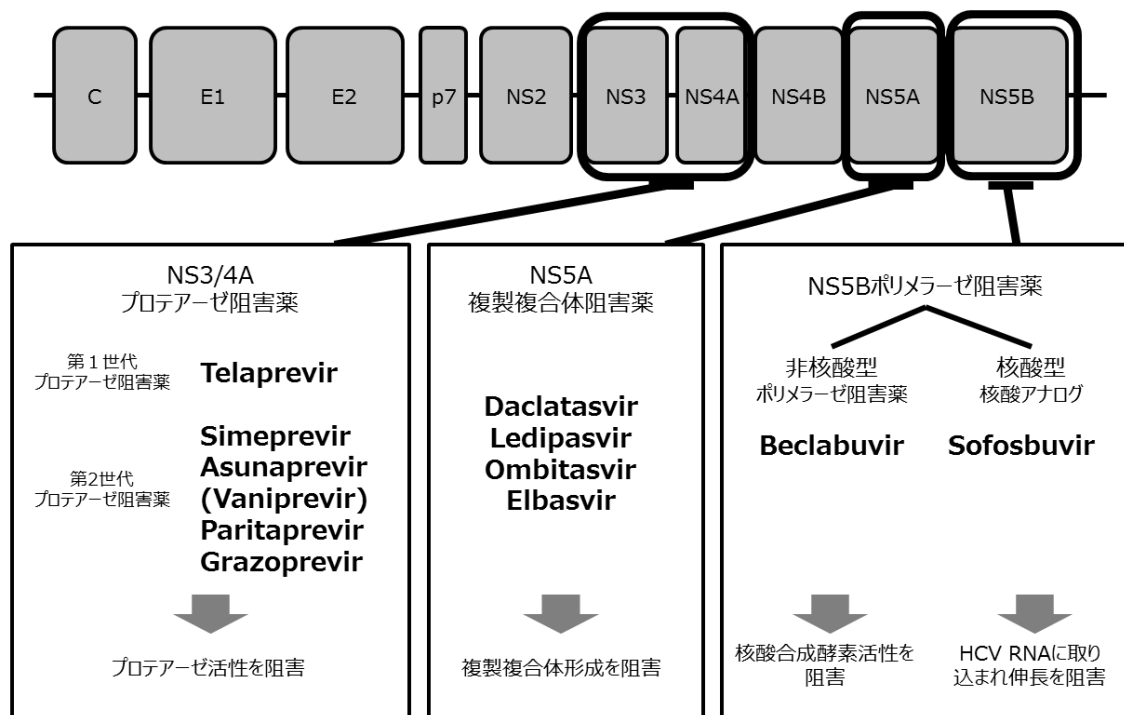
- ウイルス排除ができない場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指して肝庇護療法を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。これらの治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。

### 3. IFN/リバビリン

< C型慢性肝炎における Peg-IFN  $\alpha$ -2a、Peg-IFN  $\alpha$ -2b、リバビリンの投与量 >

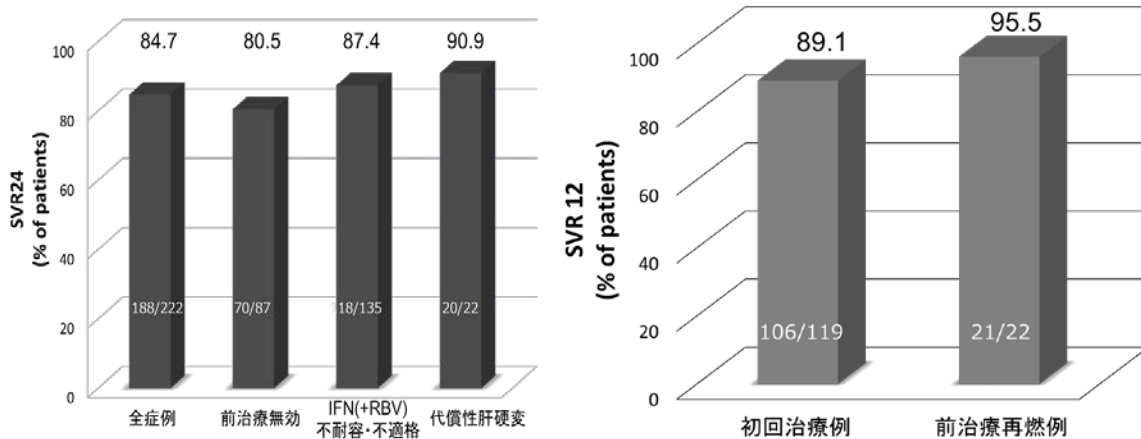
体重 (kg)	Peg-IFN $\alpha$ -2a ( $\mu$ g)	Peg-IFN $\alpha$ -2b ( $\mu$ g)	Ribavirin (mg)
35~45	180	60	600
46~60		80	600
61~75		100	800
76~80		120	800
81~90		120	1000
91~120		150	1000

### 4. DAAs の分類と作用機序



## 5. DAAs(1)ーダクラタスビル+アスナプレビル併用療法(ゲノタイプ1型)

### ①ゲノタイプ1型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療成績(国内第3相臨床試験)



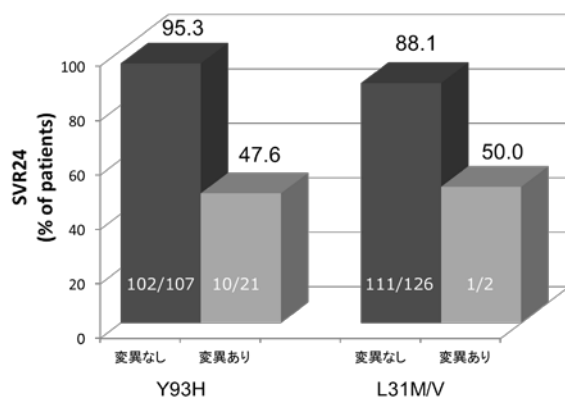
- 市販後の成績では SVR12 率 89%(n=116)と報告され、国内第3相試験とほぼ同等であった。

### ②安全性

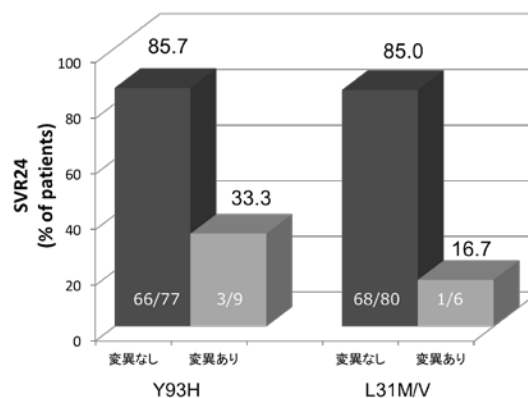
- 国内第3相試験(IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例対象)では Grade 3/4 の AST 上昇、ALT 上昇が、それぞれ 7.2%(16 例)、5.4%(12 例)に出現し、投与中止例は 10 例(4.5%)であった。
- ALT 上昇の発現時期に一定の傾向はみられなかった。
- 投与 12 週後までは 2 週間ごと、以降は 4 週間ごとに肝機能検査値をモニターし、Grade 4 の ALT 上昇時に投与を中止した結果、ALT 値は全例で改善した。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。
- Child-Pugh 分類 grade B または C の症例に対する投与も禁忌である。

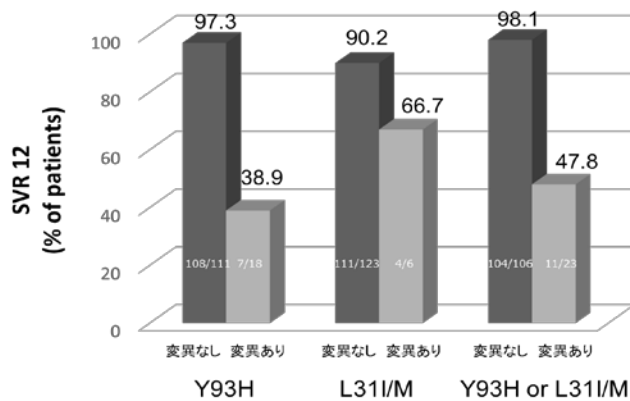
### <国内第3相臨床試験における治療成績:治療前の NS5A 耐性変異別>

#### A. IFN(+RBV)不適格・不耐容例群



#### B. 前治療無効例群





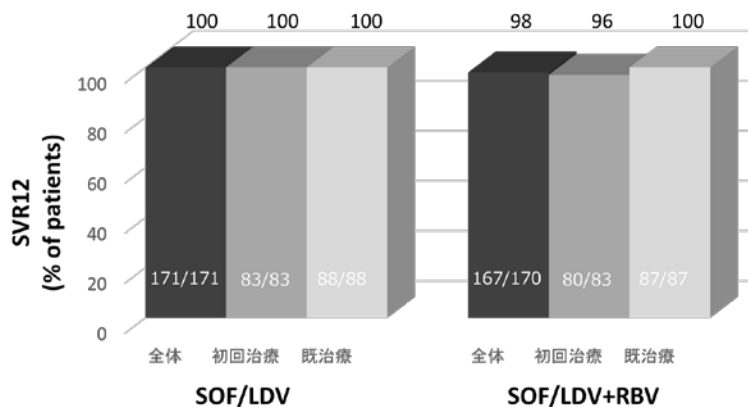
C.初回治療例・前治療再燃例群

### ③薬剤耐性

- プロテアーゼ阻害薬アスナプレビル<sup>®</sup>の耐性変異としてNS3-4A 領域 D168A/E/V が、NS5A 阻害薬・ダクラタスビルの耐性変異としてNS5A 領域 L31M/V・Y93H が存在する。
- 国内第 3 相試験 (IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例対象) では、治療前におけるダイレクトシーケ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。
- 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、NS5A 領域多重耐性変異ウイルス、あるいは両剤に対する多剤耐性ウイルスが高頻度に出現する。
- このような多重・多剤耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療前に NS5A 領域の Y93 変異を測定し、変異が存在しないことを確認することが推奨される。

## 6. DAAs(2)ーソホスブビル/レジパスビル配合剤(ゲノタイプ 1 型)

①ゲノタイプ 1 型慢性肝炎・  
代償性肝硬変に対する  
治療成績  
(国内第3相臨床試験)



- 市販後におけるゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/レジパスビル 12 週併用療法の SVR12 率は概ね 95~100% である。

### ②安全性

- 国内第 3 相試験では、リバビリン併用群において死亡例 1 例を含む副作用中止が 1.2%、重篤な副作用が 1.2% 認められたが、リバビリン併用のないソホスブビル/レジパスビル配合剤 12 週間治療では、副作用による投与中止例はなく、重篤な副作用もなかった。

- 非代償性肝硬変(Child-Pugh 分類 grade B または C)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ため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

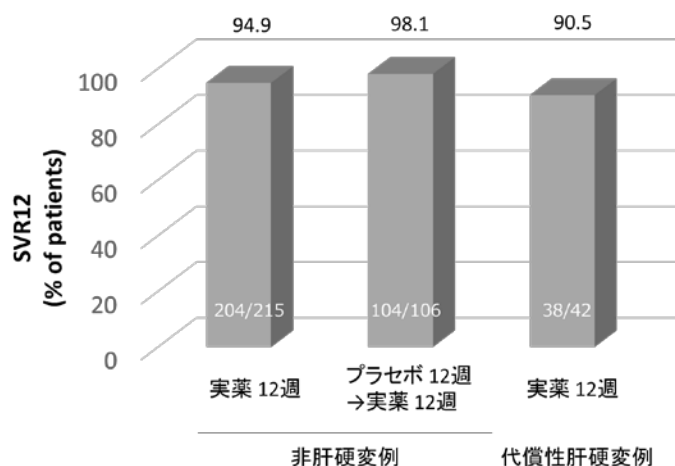
### ③薬剤耐性

- In vitro アッセイにより、NS5B 領域 S282T 変異はソホスブビル耐性を呈することが確認されているが、臨床サンプル解析では、国内・海外第 3 相試験で SVR を達成しなかった例から S282T 変異は検出されず、表現型解析においてもソホスブビル耐性はみられなかった。

- In vitro アッセイにより、NS5A 領域 Y93H 変異はレジパスビル耐性を呈することが確認されているが、国内第 3 相臨床試験では、NS5A 阻害剤の治療歴のない症例において治療開始前に Y93H 変異を有しても高率に SVR が達成された。

- ダクラタスビル+アスナプレビル治療の非著効例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法では、概ね 60~70%の症例で SVR12 が得られている。

## 7. DAAs(3)ーオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠(ゲノタイプ 1 型)



### ①ゲノタイプ 1 型慢性肝炎・

代償性肝硬変に対する治療成績  
(国内第3相臨床試験)

### ②安全性

- 国内第3相試験において、カルシウムチャネル拮抗薬併用例の 26.2%で浮腫関連有害事象が生じ、一部の症例では、低血圧、無尿、肺水腫といった重篤な副作用を認めた。

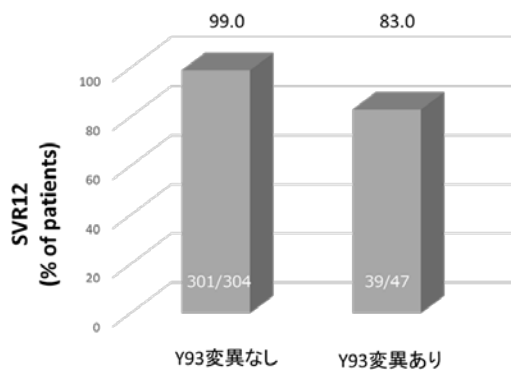
- オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠とカルシウムチャネル拮抗薬の併用は推奨されない。併用せざるを得ない場合にはカルシウムチャネル拮抗薬の用量を減量する。

- 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ため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

- 非代償期に至っていない Child-Pugh 分類 grade B に対する投与も禁忌である。

### ③薬剤耐性

- オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の 12 週間投与における効果は、NS5A 領域に Y93 変異がある場合、変異のない場合の 99%から 83%へと低下する。治療不成功例では多重・多剤耐性変異ウイルスが高頻度に出現する。

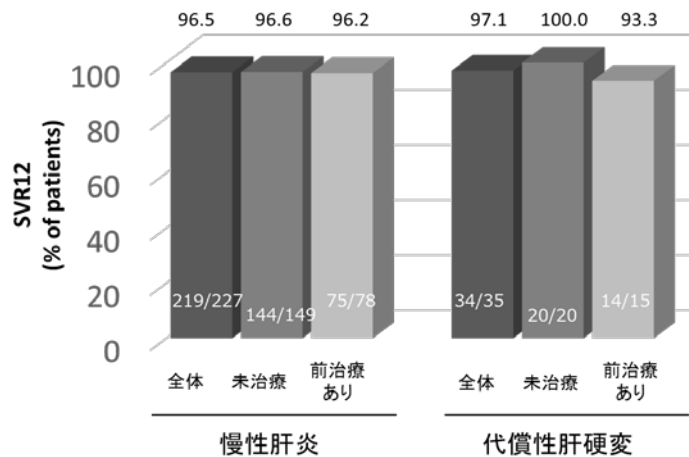


国内第3相臨床試験における治療成績  
(治療前の NS5A 耐性変異別)

- このような多重・多剤耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療前に NS5A 領域の Y93 変異を測定し、変異が存在しないことを確認することが推奨される。

### 8. DAAs(4)ーエルバスビル+グラゾプレビル併用療法(ゲノタイプ1型)

①ゲノタイプ 1 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療成績  
(国内第3相臨床試験)

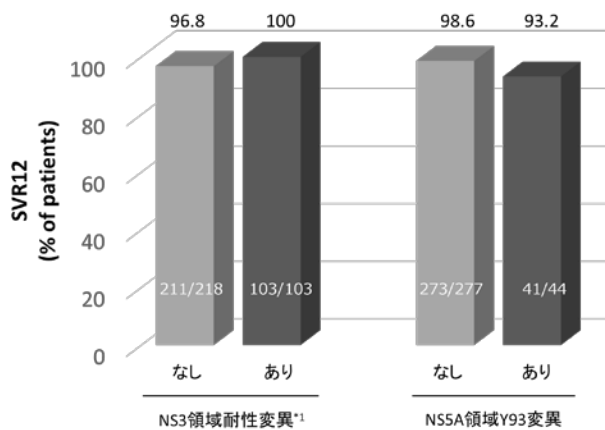


#### ②安全性

- 国内第 3 相試験ではグレード 3 以上の AST・ALT 増加が 6 例にみられた。6 例中 5 例は投与開始 8 週以降で発現していた。
- 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ため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。Child-Pugh 分類 grade B・C 症例へのエルバスビル+グラゾプレビル投与は禁忌である。

#### ③薬剤耐性

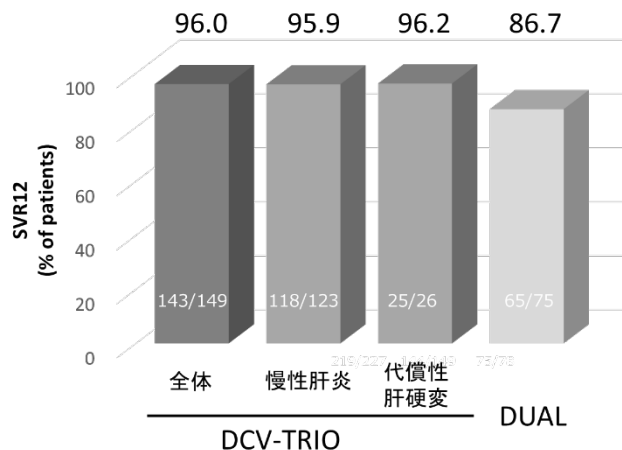
- エルバスビル+グラゾプレビル併用療法において、投与開始前に存在する NS3 領域耐性変異が治療効果に及ぼす影響は認められない。
- NS5A 領域 Y93 耐性変異が存在する症例では、SVR12 率は 93.2%であった。治療不成功例では全例で Y93H 変異が治療不成功時に検出された。



国内第3相臨床試験における治療成績  
(治療前の NS3・NS5AY93 耐性変異別)

### 9. DAAs(5)ーダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法(ゲノタイプ1型)

①ゲノタイプ 1b 型・未治療 C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法 (DCV-TRIO) およびダクラタスビル+アスナプレビル併用療法 (DUAL) の治療効果 (国内第 3 相臨床試験)



- ゲノタイプ 1b 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法の国内第 3 相試験における SVR12 率は 95~98% である。

- SVR12 が得られなかった症例のうち追跡不能例 1 例を除く 7 例はすべて投与 4 週未満における有害事象または患者希望による中止例であった。

#### ②安全性

- ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法の国内第 3 相試験における重篤な副作用の発現率は 3.7% (8/217 例)、死亡例はなかったものの、副作用のため投与中止に至った症例が 217 例中 20 例 (9.2%) みられた。

- Grade 3 または 4 の ALT 増加 (基準値上限の 5.1 倍以上)、高ビリルビン血症が、それぞれ 30 例 (13.8%)、12 例 (5.5%) に出現した。ALT 増加は投与開始から治療終了時まで切れ目なく発現した。

- ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法施行中には、AST/ALT、ビリルビン、さらに必要に応じてアルブミン、プロトロンビン時間など、肝機能検査を毎週必ず実施し、肝機能障害や肝不全の発現に注意する。



- 総ビリルビン値が基準値上限 5 倍を超えた場合、ALT 値が基準値上限 10 倍を超えた場合、および、総ビリルビン値が基準値上限 2 倍かつ ALT 値が基準値上限 5 倍を超えて同時に上昇した場合には、ただちに投与を中止し再投与は行わない。

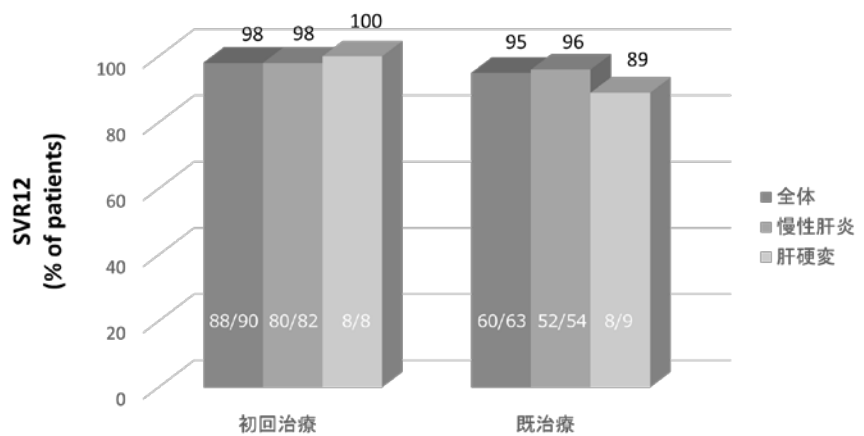
- Child-Pugh 分類 grade B および C 症例への投与は禁忌である。

### ③薬剤耐性

- ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法において、投与開始前に存在する NS3 領域、NS5A 耐性変異が治療効果に及ぼす影響は認められない。

## 10. DAAs(6)ーソホスビル+リバビリン併用療法(ゲノタイプ 2 型)

①ゲノタイプ 2 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療成績  
(国内第3相臨床試験)



- 市販後におけるゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスビル+リバビリン 12 週併用療法の SVR12 率は 94.1%と報告されている。

### ②安全性

- 国内第 3 相試験では Grade 4 の副作用はなく、副作用による投与中止例はなかった。

- 65 歳以上では貧血の頻度が 26.5%、ヘモグロビン値の減少が-1.7g/dl であり、適切なリバビリン用量調整が必要である。

- 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。

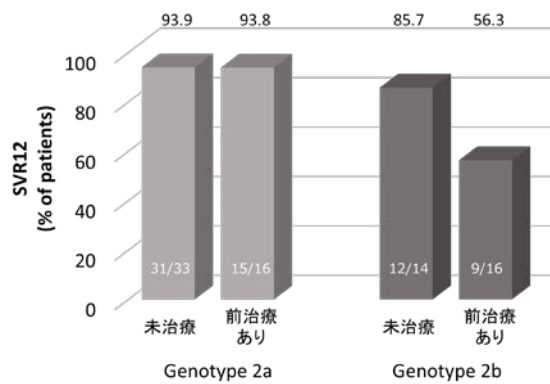
- 非代償性肝硬変 (Child-Pugh 分類 grade B または C) を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていないため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

### ③薬剤耐性

- In vitro アッセイにより、NS5B 領域 S282T 変異はソホスビル耐性を呈することが確認されているが、臨床サンプル解析では、国内・海外第 3 相試験で SVR を達成しなかった例から S282T 変異は検出されず、表現型解析においてもソホスビル耐性はみられなかった。

## 11. DAAs(7)ーオムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル配合錠＋リバビリン併用(ゲノタイプ2型)

### ①ゲノタイプ2型慢性肝炎に対する治療成績 (国内第3相臨床試験)



### ②安全性

- 国内第3相試験では重篤な副作用は認められなかった。
- 最低用量のカルシウムチャネル拮抗薬を服用していた症例では浮腫関連有害事象は認めなかった。
- 代償性肝硬変に対する保険適用はない。

### ③薬剤耐性

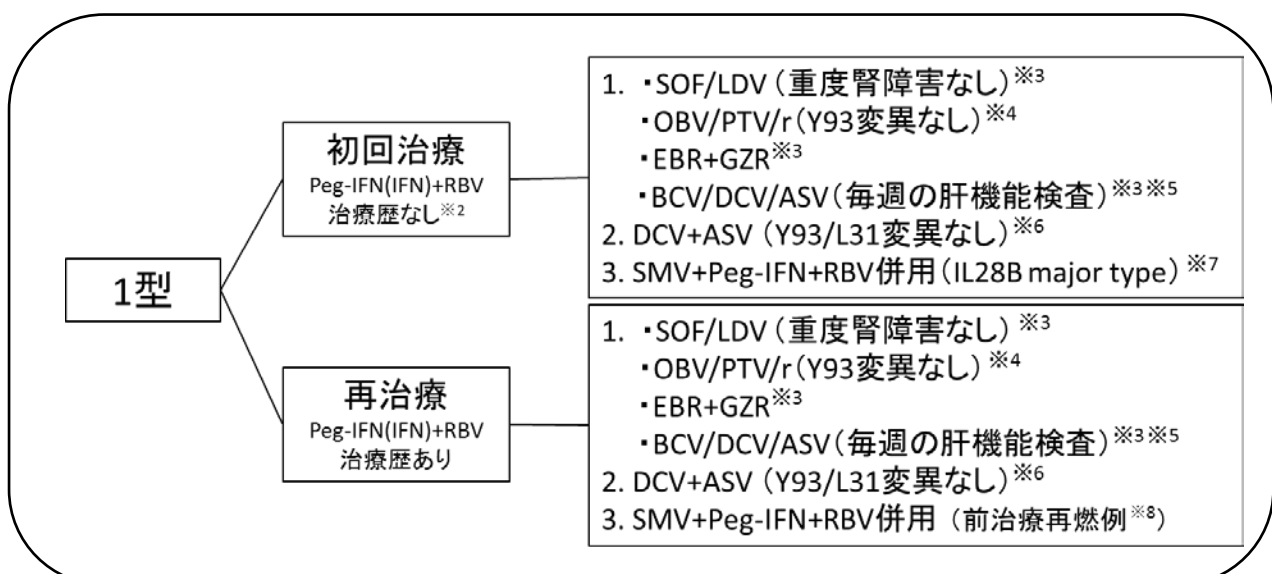
- ベースラインにおいて NS3 領域・NS5A 領域に何らかの変異を認めた症例が存在したが、いずれも低頻度であり、治療成績に影響を及ぼすものではなかった。

## 11. C型慢性肝疾患に対する治療方針(ゲノタイプ1b型・2型)

ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、ソホスブビル/リバビリン併用療法、ソホスブビル/レジパスビル併用療法、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(±リバビリン)、エルバスビル+グラゾプレビル併用療法、ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル 3 剤併用療法による抗ウイルス治療に当たっては、以下の4点に留意すること。

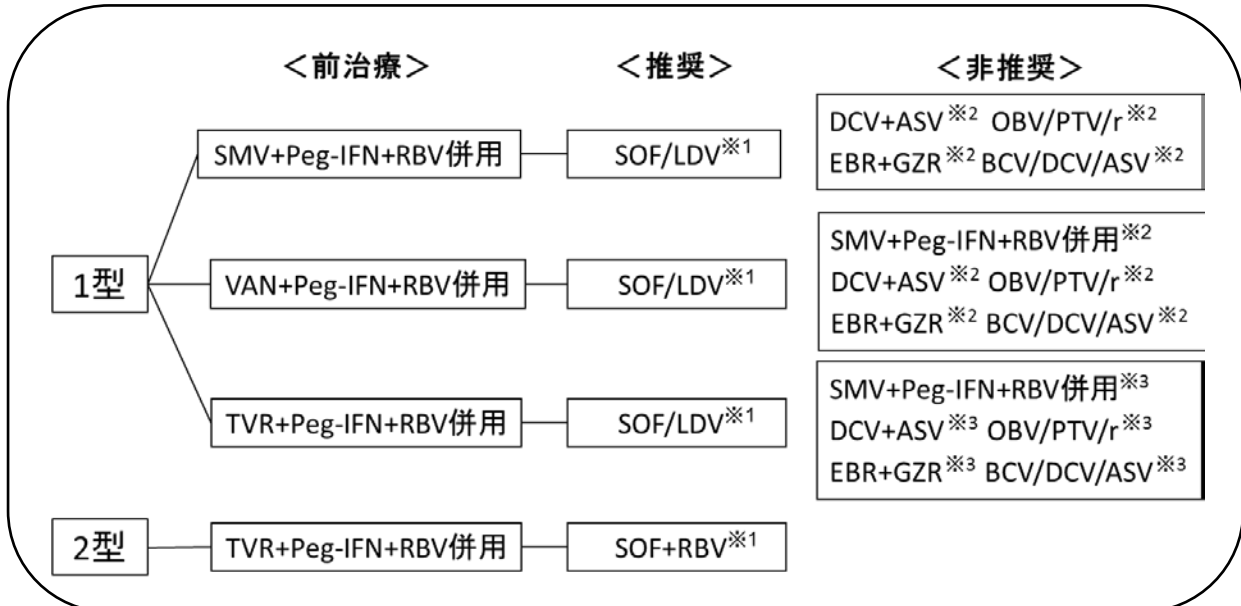
- 経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。
- ダクラタスビル/アスナプレビル治療ならびにオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル治療の非著効例で、既に Y93/L31 変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。
- このような症例へのソホスブビル/レジパスビル治療の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してソホスブビル/レジパスビル治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な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。

### 1. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型(DAA 治療歴なし)\*1



- ※<sup>1</sup> 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
- ※<sup>2</sup> RBV 併用をしない Peg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。
- ※<sup>3</sup> SOF/LDV、EBR+GZR ならびに BCV/DCV/ASV 使用前の Y93 変異測定については、現時点で、同変異が及ぼす治療効果への影響が明らかでないことから推奨されていないが、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。
- ※<sup>4</sup> Genotype1a に対する OBV/PTV/r の有効性は確立していない。原則としてカルシウムチャネル拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r 治療前には、極力 Y93 変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※<sup>5</sup> BCV/DCV/ASV 国内第 3 相試験において、腹水、高度黄疸をともなう重度の肝機能障害に至り、血漿交換を要した症例がみられたため、BCV/DCV/ASV 投与中は毎週必ず肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。
- ※<sup>6</sup> Genotype1b は DCV+ASV も選択肢となる。ただし、DCV+ASV 治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV+ASV 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※<sup>7</sup> IFN 未治療の低ウイルス量例は適応外である。
- ※<sup>8</sup> Peg-IFN(IFN)単独療法ならびに RBV 併用療法の再燃例。

## 2. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型・2型(プロテアーゼ阻害剤+Peg-IFN+RBV 前治療の非著効例)

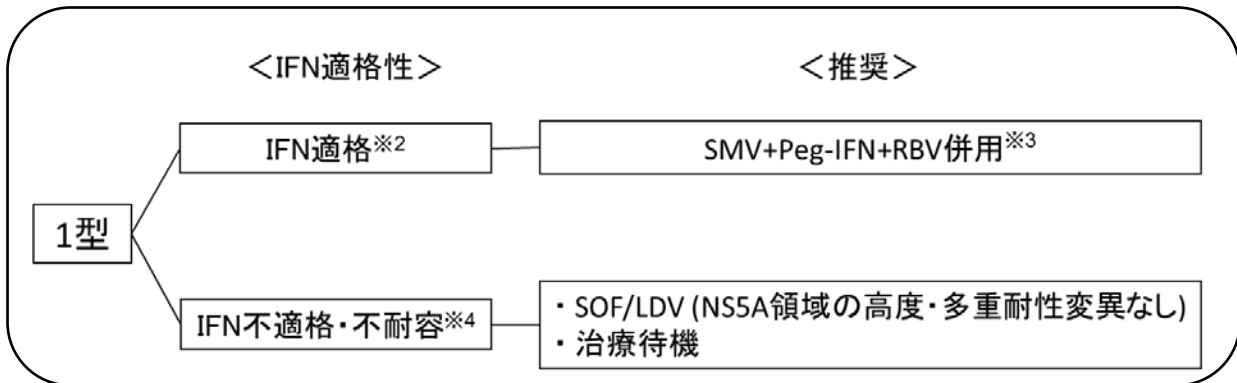


※<sup>1</sup> 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※<sup>2</sup> 前治療により誘導された D168 変異をもつ症例では DCV+ASV 療法の著効率が低いことが想定され、また、SMV+Peg-IFN+RBV 併用治療に対する D168 変異の影響についてのエビデンスがないため、原則として推奨されない。

※3 再治療の効果についてのエビデンスがないため、推奨されない。ただし、テラプレビル併用療法の副作用のため薬剤投与量が不十分であった症例では選択肢となる。

### 3. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型(DCV+ASVならびにOBV/PTV/r前治療の非著効例)※1



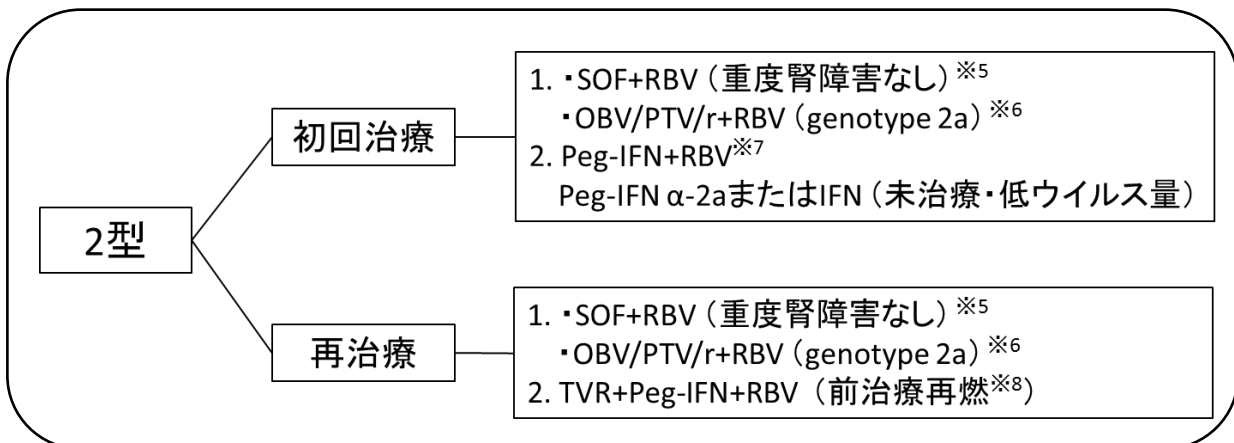
※1 DCV+ASV ならびに OBV/PTV/r 治療の非著効例で、既に Y93/L31 変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。

※2 IFN 投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならない IFN-based therapy を行なう。

※3 SMV+Peg-IFN+RBV 治療を行う場合には、D168 変異を測定し、D168 変異がないことを確認する。

※4 IFN が使用できない場合、SOF/LDV 治療を考慮する際には、NS5A 耐性変異を詳細に測定する。DCV+ASV の治療失敗により誘導された NS5A 変異をもつ症例に対する SOF/LDV 治療の著効率は約 60～70%であるが、SOF/LDV 治療失敗例における耐性変異がその後の治療に及ぼす影響については十分なエビデンスがない。他方、現在、DCV+ASV や OBV/PTV/r の治療失敗により誘導された NS5A 耐性変異に対して高い有効性をもつ可能性がある新規治療法が臨床試験中である。したがって、DCV+ASV や OBV/PTV/r の治療失敗例に対しては、肝発癌リスクを十分に評価の上、こうした変異例に対する SOF/LDV 治療の有効性とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを考慮に入れたうえで、治療待機も選択肢とする。

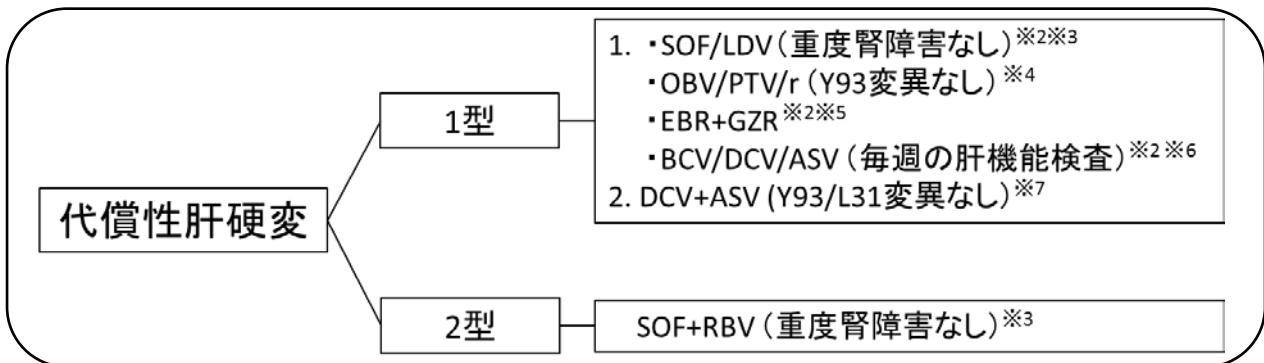
### 4. 慢性肝炎/ゲノタイプ2型※1 ※2 ※3 ※4



※1 治療法の選択においては、IFN-based therapy には発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。

- ※<sup>2</sup> 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
- ※<sup>3</sup> RBV 併用をしない Peg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。
- ※<sup>4</sup> 1型と2型の混合感染の治療は、1型に準じた治療を行う。
- ※<sup>5</sup> 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。
- ※<sup>6</sup> Genotype2b に対する有効性が低いため、OBV/PTV/r+RBV 治療前には、極力サブジェノタイプを測定し、Genotype2a であることを確認する。また、併用可能なリバビリン製剤はレベトールのみである。
- ※<sup>7</sup> IFN 未治療・高ウイルス量の保険適応は、Peg-IFN α-2b+RBV のみである。
- ※<sup>8</sup> Peg-IFN(IFN)単独療法ならびに RBV 併用療法の再燃例。

## 5. 代償性肝硬変(初回治療・再治療)\*<sup>1</sup>



- ※<sup>1</sup> Peg-IFN+RBV 併用も選択肢となる。
- ※<sup>2</sup> SOF/LDV、EBR+GZR ならびに BCV/DCV/ASV 使用前の Y93 変異測定については、現時点で、同変異が及ぼす治療効果への影響が明らかでないことから推奨されていないが、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。
- ※<sup>3</sup> SOF/LDV、SOF+RBV の国内第 3 相試験では Child-Pugh 分類 grade B 症例は対象となっておらず、安全性は確認されていない。
- ※<sup>4</sup> Genotype1a に対する OBV/PTV/r の有効性は確立していない。Child-Pugh 分類 grade B に対する投与は禁忌である。原則としてカルシウムチャネル拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r 治療前には、極力 Y93 変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※<sup>5</sup> Child-Pugh 分類 grade B に対する EBR+GZR の投与は禁忌である。
- ※<sup>6</sup> BCV/DCV/ASV 国内第 3 相試験において、腹水、高度黄疸をともなう重度の肝機能障害に至り、血漿交換を要した症例がみられたため、BCV/DCV/ASV 投与中は必ず毎週肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。Child-Pugh 分類 grade B に対する BCV/DCV/ASV の投与は禁忌である。
- ※<sup>7</sup> Genotype1b は DCV+ASV も選択肢となる。ただし、DCV+ASV 治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV+ASV 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

## 12. Special population に対する治療方針

### (1)HBV 共感染例

- HCV/HBV の重複感染例に対しては HCV 単独感染例同様の治療を行うべきである。

- HCV に対する抗ウイルス治療施行前には、HBV 共感染ないし既往感染の有無を確認する。
- HBV 共感染例に対する抗 HCV 治療においては、HBV の再活性化に嚴重な注意が必要である。抗 HCV 治療前および治療中に HBV-DNA 量など HBV マーカーをモニタリングし、HBV-DNA 量の上昇がみられた場合には核酸アナログを投与する。
- HBV 既往感染例に対する抗 HCV 治療においても HBV の再活性化には注意が必要である。抗 HCV 治療中の ALT 上昇時など、必要に応じて HBV 検査を行い、再活性化が判明した場合には核酸アナログを投与する。

## (2) HIV 共感染例

- HIV/HCV の重複感染例に対しては IFN フリー-DAA 製剤が第一選択である。
- HCV 単独感染と同一のレジメンで治療を行う。
- DAA の選択にあたっては薬剤相互作用に十分に留意する。

## (3) 腎機能障害・透析例

- 透析患者における HCV 持続感染者の割合は 6.5%と報告され、男性、透析歴の長い患者ほど HCV 抗体陽性率が高い。
- HCV 感染は、CKD 患者においては腎機能低下のリスクとなり、透析患者では生命予後を悪化させている。
- CKD 患者・透析患者においては積極的に抗ウイルス治療を行うべきである。
- 腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対しても、移植後の腎機能や生着率、生存率を改善させるため、移植前に抗ウイルス療法を行うべきである。

### <CKD ステージ別の IFN フリー-DAA 製剤治療推奨>

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D
eGFR (mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )	≥90 (正常・亢進)	60~89 (軽度低下)	30~59 (中等度低下)	15~29 (高度低下)	<15 (腎不全)	(透析例)
NS5A 変異あり*2	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4	(EBR+GZR*5)	(EBR+GZR*5)	(EBR+GZR*5)
NS5A 変異なし*3	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4 2. DCV+ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4 2. DCV+ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV*4 2. DCV+ASV	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR*5)	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR*5)	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR*5)
GT2	SOF+RBV	SOF+RBV	(SOF+RBV*6)	(適応外)	(適応外)	(適応外)

\*1 肝硬変患者や高齢者では、肝によるクレアチンの合成が低下していることに加えて筋肉量が減少しているため、クレアチニン(Cr)に基づく GFR 推定値(eGFR<sub>creat</sub>)では真の GFR を過大評価する可能性がある<sup>264)</sup>。一方、腎機能評価の新たなバイオマーカーであるシスタチン C(CysC)は、筋肉量、年齢、肝機能などの影響を受けないため、高齢者や肝硬変患者では CysC 値に基づき算出した eGFR<sub>cys</sub>の方が真の GFR との相関は

良いと報告されている<sup>265)</sup>。

\*<sup>2</sup> SOF/LDV、EBR+GZR ならびに BCV/DCV/ASV 使用前の Y93 変異測定については、現時点で、同変異が及ぼす治療効果への影響が明らかでないことから推奨されていないが、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

\*<sup>3</sup> OBV/PTV/r 使用前には Y93 変異、DCV+ASV 使用前には Y93 変異・L31 変異がないことを確認する。

\*<sup>4</sup> BCV/DCV/ASV 投与中は毎週肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。

\*<sup>5</sup> 海外では、EBR+GZR の CKD 合併患者(透析例ならびに CKD ステージ 4 以上の症例)を対象とした第 3 相臨床試験が行われ、良好な結果が報告されているが、国内第 3 相試験では、クレアチニクリアランス (CCr) 50ml/分未満の腎障害患者は対象となっておらず、CKD ステージ 4 以上の症例に対する使用についてのエビデンスはないため、今後、市販後の治療成績が検討される必要がある。

\*<sup>6</sup> SOF+RBV は CCr が 50 mL/分の症例では禁忌である。なお、 $CCr(mL/分) = \frac{\text{尿中 Cr}(mg/dL) \times \text{尿量}(mL/日)}{\text{血清 Cr}(mg/dL)}$  から eGFR を推算する式として、 $eGFR = 0.719 \times CCr$  が使用されている。

#### (4) 肝移植後再発例

- HCV 感染者に対する肝移植後肝機能異常を来し、組織学的・血清学的に C 型肝炎再発が明らかとなり、拒絶反応・胆管狭窄・グラフト血管病変などが否定され、非代償性肝硬変ではない症例に対しては、抗ウイルス治療を行うことが推奨される。
- 胆汁うっ滞性肝炎に対しては、血清学的・組織学的診断のもと、早期に抗ウイルス治療を導入する必要がある。
- 肝移植後例は免疫抑制状態におくべきであり、治療緊急性が高い移植後重症 C 型肝炎で、かつ DAA への高度耐性を有する症例などを除き、肝移植後再発例に対する IFN-based therapy (Peg-IFN+リバビリン併用療法、ないし DAA+Peg-IFN+リバビリン併用療法)は推奨されない。
- 免疫抑制下にある肝移植後 C 型肝炎再発の治療は IFN-free antiviral therapy が望ましい。
- ゲノタイプ 1b 型肝移植後再発例に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法による SVR は 80.3%と報告されている。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行うに当たっては、肝移植後再発例においても治療前には極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。
- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン治療歴を有する症例におけるダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の SVR 率は 16.6%のみであった。
- 肝移植後再発例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法は、現状では使用経験に乏しいものの、今後第一選択となる可能性が高い。
- ゲノタイプ 2 型肝移植後再発例に対する抗ウイルス治療では、重度腎機能障害や非代償性肝硬変など使用禁忌に該当しない症例であれば、ソホスブビル/リバビリン併用療法が今後第一選択となる可能性が高い。

#### (5) 肝発癌後症例

- 肝細胞癌を発症した症例であっても、局所根治が得られ Cancer free の状態であればウイルス



排除を目指した抗ウイルス治療が可能である。

- 肝細胞癌根治後の IFN-based 抗ウイルス療法は、肝細胞癌の再発を抑制し、生命予後を改善する。
- IFN フリーDAA 治療ではより多くの症例で HCV 排除が可能となり、さらなる再発抑制や予後改善につながると期待されるが、現時点では成績が報告されていない。肝発癌後の IFN フリーDAA 治療の妥当性は今後検証される必要がある。