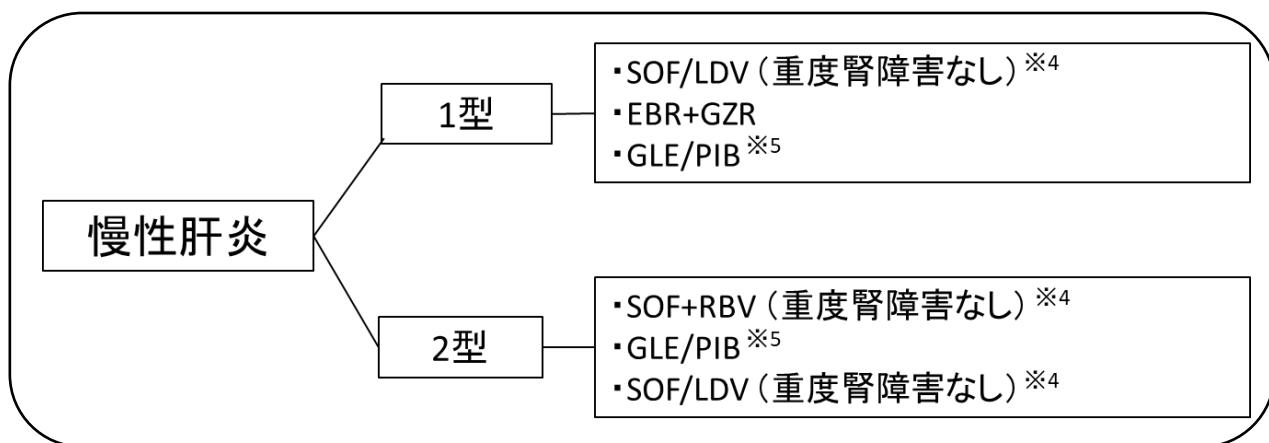


資料1 C型慢性肝疾患(ゲノタイプ1型・2型)に対する治療フローチャート

現在、直接型抗ウイルス薬(DAA)によるIFNフリー抗ウイルス治療の有効性は極めて高く、初回投与例でのウイルス排除率は95%以上となった。DAAによるIFNフリー抗ウイルス治療に当たっては、以下に留意すること。

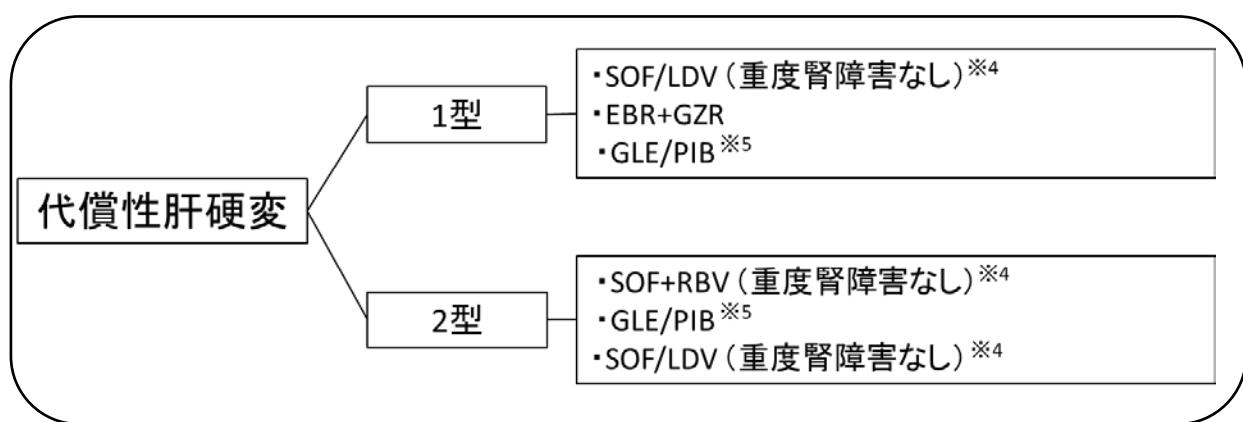
- 経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- DAA前治療不成功例ではL31やY93以外にP32欠失やA92など多彩な変異が出現する。ことにP32欠失は、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例だけでなく、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併用による不成功例でも出現し、NS5A阻害薬に対して強い耐性を示す。またP32欠失以外の変異が治療効果低下に関与する可能性がある。従って、DAA前治療不成功例に対するDAA再治療を検討する際には、NS3/4AならびにNS5A領域の薬剤耐性変異、ことにP32欠失の有無を測定した上で、肝臓専門医によって慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。
- Child-Pugh分類grade C症例の中でもChild-Pughスコア13～15点の症例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の安全性の検証は十分ではないため、こうした症例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠投与については、当面、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。

1. 慢性肝炎(DAA治療歴なし)^{※1※2※3}



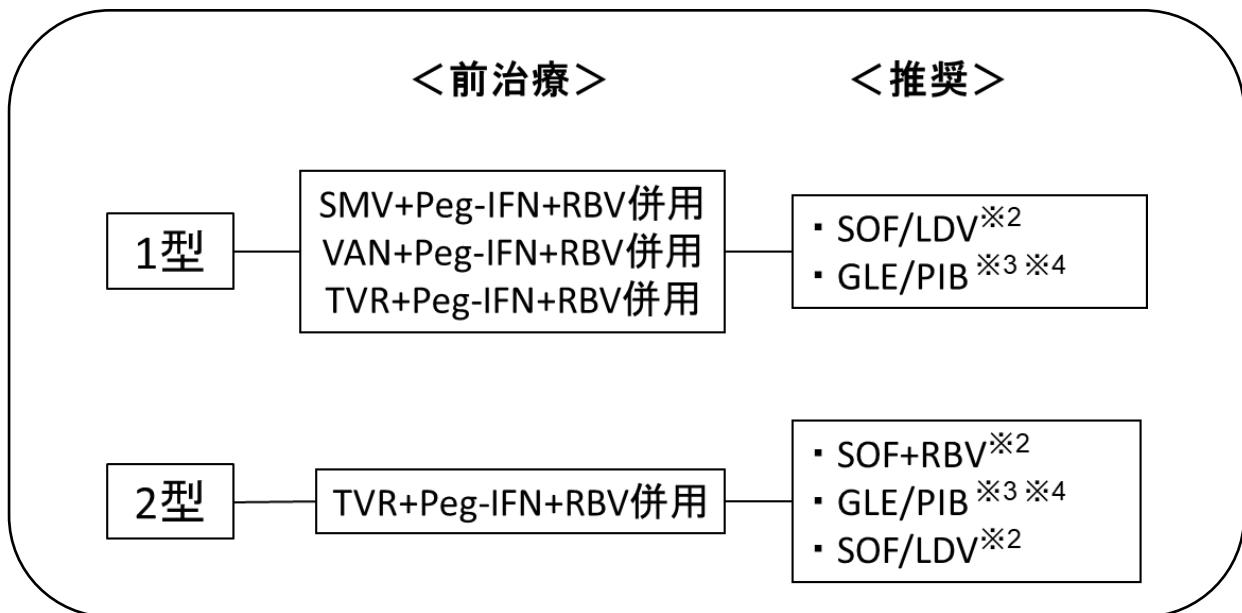
- ※1 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス治療を行う。
- ※2 治療前の NS5A 変異測定が推奨されていない治療レジメンにおいても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。
- ※3 1型と2型の混合感染に対しては、すべてのゲノタイプに有効な GLE/PIB ないし SOF/LDV で治療する。
- ※4 重度の腎機能障害 ($eGFR < 30mL/\text{分}/1.73m^2$) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。
- ※5 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、DAA 治療歴のない慢性肝炎では 8 週間である。

2. 代償性肝硬変 (DAA 治療歴なし)※1※2※3



- ※1 ソホスブビル/ベルパタスピル配合錠以外の IFN フリーレジメンは Child-Pugh 分類 grade B または C の症例には禁忌、ないし使用すべきではない。DAA 治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスピル配合錠の保険適用はない。
- ※2 治療前の NS5A 変異測定が推奨されていない治療レジメンにおいても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。
- ※3 1型と2型の混合感染に対してはすべてのゲノタイプに有効な GLE/PIB ないし SOF/LDV で治療する。
- ※4 重度の腎機能障害 ($eGFR < 30mL/\text{分}/1.73m^2$) また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。
- ※5 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、代償性肝硬変では 12 週間である。

3. 慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1} (プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV による前治療不成功例)



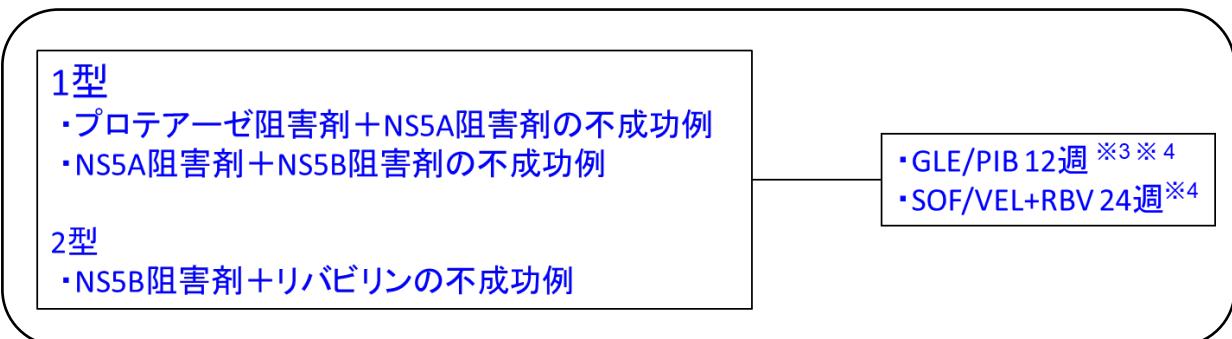
※1 ソホスブビル/ベルパタスピル配合錠以外の IFN フリーレジメンは Child-Pugh 分類 grade B または C の症例には禁忌、ないし使用すべきではない。DAA 治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスピル配合錠の保険適用はない。

※2 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 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。

※3 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、DAA 治療歴のある慢性肝炎ならびに代償性肝硬変では 12 週間である。

※4 プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV 前治療により誘導された NS3 変異の影響についてのエビデンスはない。

4. 慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1※2} (IFN フリーDAA 前治療不成功例)



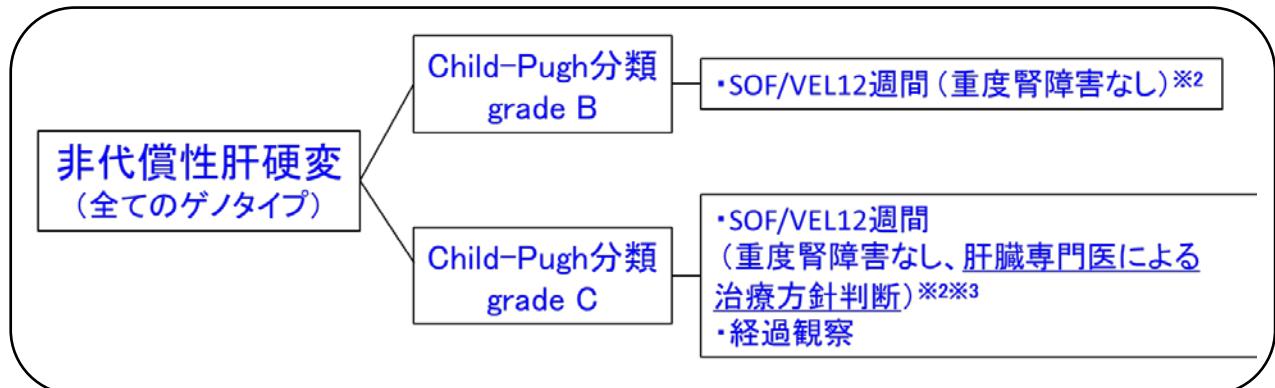
※¹ IFN フリーDAA による前治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠、ソホスビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併用、ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル配合錠)を行い不成功となった例では L31 や Y93 以外に P32 欠失や A92 など多彩な変異が出現する。ことに P32 欠失は NS5A 阻害薬に対して強い耐性を示し、P32 欠失以外の変異も治療効果低下に関与する可能性がある。従って、DAA 前治療不成功例に対する再治療を検討する際には、NS3/4A ならびに NS5A 領域の薬剤耐性変異、ことに P32 欠失の有無を測定した上で、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

※² 非代償性肝硬変に対する GLE/PIB 治療の安全性と有効性は確認されていない。RBV 投与は禁忌であることから SOF/VEL+RBV も投与すべきではない。

※³ 国内臨床試験における NS3 阻害剤+NS5A 阻害剤治療不成功例に対する GLE/PIB 治療の著効率は約 9 割であったが、少数例であったため、治療前の薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響については、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

※⁴ GLE/PIB 12 週 治療不成功例に対しては SOF/VEL+RBV 24 週、SOF/VEL+RBV 24 週不成功例に対しては GLE/PIB 12 週 が治療選択肢となるが、臨床試験においても実臨床においてもその有効性は確認されておらず、肝臓専門医により慎重な治療薬選択がなされることを推奨する。

5. C 型非代償性肝硬変^{※1}



※¹ DAA 治療不成功例への再治療の場合、SOF/VEL+RBV24 週間投与は施行すべきではなく、肝臓専門医の判断において SOF/VEL12 週間投与を選択肢とする。

※² 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)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。

※³ Child-Pugh 分類 grade C (とくに Child-Pugh スコア 13~15 点) 症例に対する同薬剤の安全性は十分に検証なされていない。したがって、SOF/VEL 投与については、肝臓専門医によって治療方針が決定されるべきであり、投与の場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。