



# C型肝炎治療ガイドライン

(第 8.2 版・簡易版)

2023 年 6 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治療を行い、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DAA治療によって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とする報告が増えつつある。
- 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

- 非代償性肝硬変を含むすべてのC型肝炎症例が抗ウイルス治療の対象となり、年齢、ALT値、血小板数にかかわらず、すべてのC型肝炎症例に対して抗ウイルス治療を検討することを推奨する。
- 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/ $\mu$ L未満)のC型肝炎患者は、抗ウイルス治療の良い適応である。
- 高齢者ではALT 30 U/L以内かつ血小板数 15 万/ $\mu$ L以上でも発癌リスクは低くなく、積極的に治療導入を考慮すべきである。
- 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。
- 非代償性肝硬変でもChild-Pugh分類スコア13~15点の症例はソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の国内臨床試験に組み入れられておらず、安全性が担保されていない。
- 高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では可及的速やかに抗ウイルス治療を導入すべきである。
- 低発癌リスク群(非高齢かつ非線維化進展例)でも現在のIFNフリーDAA製剤の高い有効性と安全性を考慮し早期に治療導入を図るべきである。

## 3. 抗ウイルス治療による肝発癌抑制効果

### (1)新規(*de novo*)発癌抑制効果

- IFNベース抗ウイルス治療によりHCVが排除されると新規肝発癌リスクは低下する。
- IFNフリーDAAs治療によってHCVが排除された場合、IFN治療と同程度の新規肝発癌抑制効果が得られる。

### (2)肝癌根治後の肝癌再発抑制効果

- 肝癌根治後のIFNベース抗ウイルス治療によりHCVが排除されると肝癌再発リスクは低下す

る。

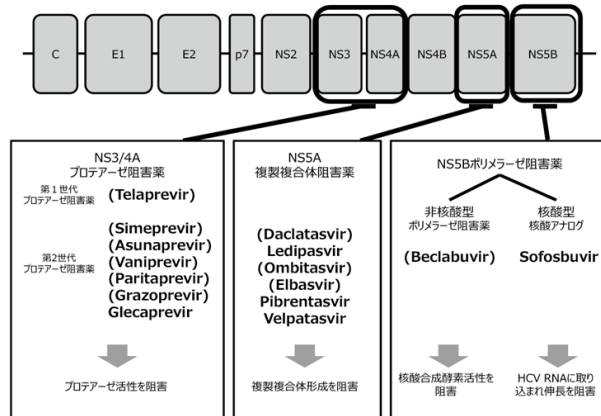
● 肝癌根治後の IFN フリーDAAs 治療によって HCV が排除された場合、IFN 治療と同程度の肝癌再発抑制効果が得られるとする報告が増加している。

### (3)SVR 後肝発癌のリスク因子

● 抗ウイルス療法によって SVR が得られた後も肝発癌リスクは完全には消失せず、IFN ベース治療 SVR 後の 5 年・10 年の発癌率は、それぞれ 2.3~8.8%、3.1~11.1%である。

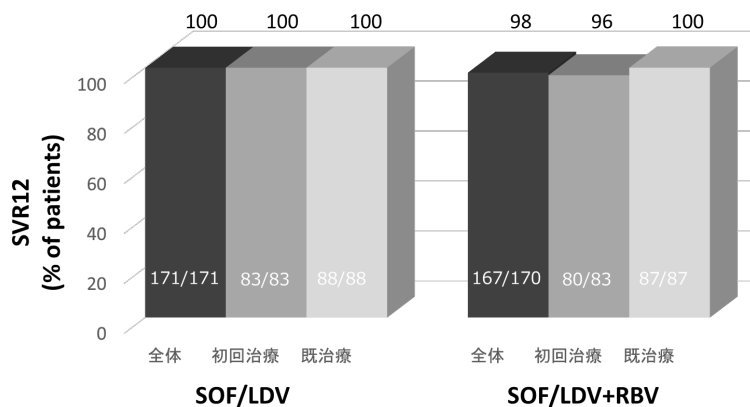
● SVR 後であっても、高齢、男性、線維化進展、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病など現時点で同定されているリスク因子、および治療後のバイオマーカーに基づく定期的な肝癌に対するスクリーニングを継続すべきである。

## 4. DAAs の分類と作用機序



## 5. DAA(1)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)



● 市販後使用成績調査の中間結果報告によれば、ゲノタイプ1型C型慢性肝疾患3,187例のうち、3,144例(98.7%)でSVR12が得られ、背景因子による有効性の大きな低下はなかった。

②安全性

- ソホスブビル/レジパスビル配合剤の国内第3相試験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。

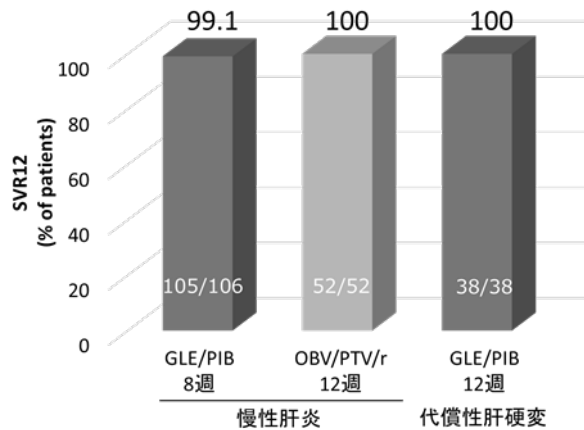
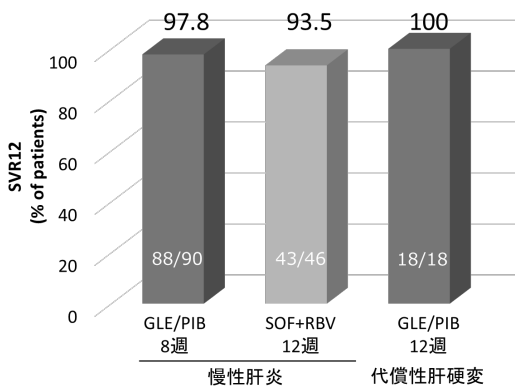
### ③薬剤耐性

- 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。

- 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/レジパスビル配合錠による治療では、概ね 60~70%の症例で SVR12 が得られている。

## 6. DAAs(2)ーグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠(ゲノタイプ1~3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)



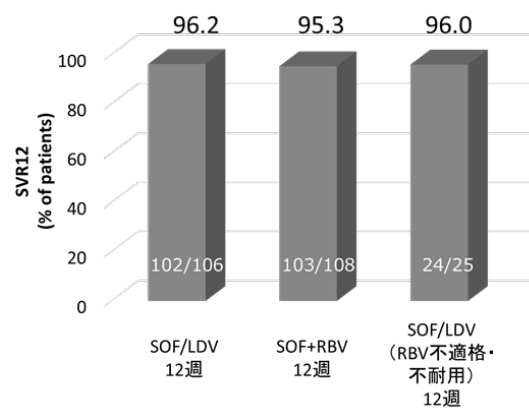
### ②ゲノタイプ2型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療成績(国内第3相臨床試験)

### ③治療困難例

- ゲノタイプ3型(12週投与): SVR12率 83.3%(10/12)
- 重度腎機能障害・透析例(慢性肝炎8週、代償性肝硬変12週投与):  
ゲノタイプ1型は3例(いずれも非肝硬変)、全例SVR12を達成  
ゲノタイプ2型は9例(非肝硬変7例、肝硬変2例)、全例SVR12を達成
- DAA既治療例(12週投与): SVR12は93.9%(31/33)

- ・プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬併用は 30 例で、うち 28 例(93%)で SVR を達成
  - ・不成功例 2 例はダクラタスビル+アスナプレビルによる前治療不成功例であり、いずれも治療開始時に NS5A 領域 P32 欠失が存在した。
  - ・ベースラインで P32 欠失を認めた症例が 2 例(6.3%)存在したが、この 2 例ではいずれも治療不成功となった。この 2 例で投与後新たに出現した NS5A 領域の変異はなかった。
- ④安全性:国内第 3 相試験では治験薬と関連した重篤な副作用はなかった。
- ⑤薬剤耐性:投与開始前に存在する耐性変異が治療効果に及ぼす影響は認められない。

## 7. DAAs(3)ーソホスブビル/レジパスビル配合剤(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)

### ②安全性

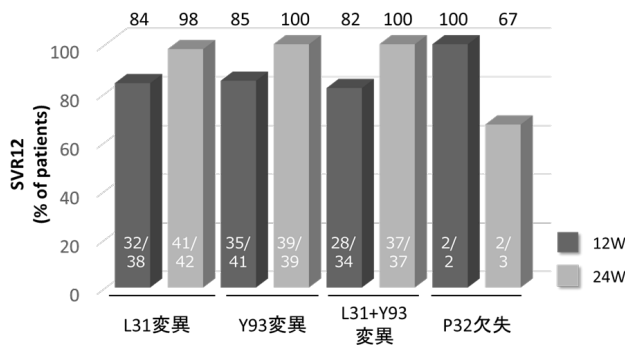
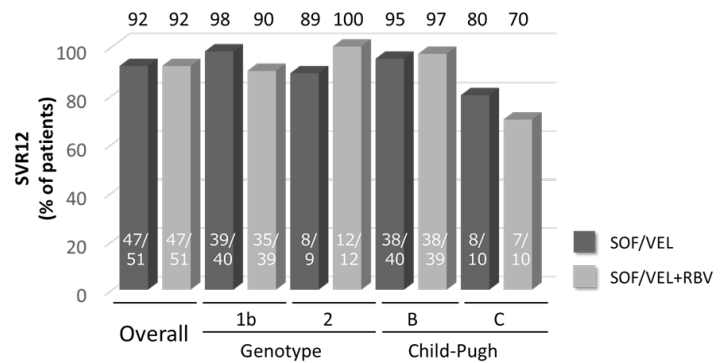
- ソホスブビル/レジパスビル配合錠の 12 週間投与は概ね安全であり、忍容性も良好だった。
- ソホスブビル+リバビリン群との主な有害事象の比較では、ソホスブビル/レジパスビル群の貧血ならびに鼻咽頭炎の発現頻度がソホスブビル+リバビリン群に比して低かった。
- 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。
- 非代償性肝硬変(Child-Pugh 分類 grade B または C)を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていないため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

### ③薬剤耐性

- 国内第 3 相試験では、本剤投与群の 92%(118/129 例)の患者でベースライン時に L31M 等の NS5A 耐性変異が検出された(ゲノタイプ 2a 85 例、ゲノタイプ 2b 33 例)。
- これら 118 例の患者のうち、ゲノタイプ 2a における SVR12 は 99%(84/85 例)、ゲノタイプ 2b の SVR12 は 91%(30/33 例)であり、耐性変異が検出されなかった残りの 11 例は全ての患者が SVR12 を達成した。

## 8. DAAs(4)ーソホスブビル／ベルパタスビル配合剤(ゲノタイプ1～2型)

### ①ゲノタイプ 1～2 型非代償性肝硬変に 対する治療成績 (国内第3相試験)



### ②ゲノタイプ 1 型 DAA 前治療不成功例に 対する治療成績(国内第 3 相試験)

③代償性肝硬変に対するソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 12 週間治療の国内第 3 相臨床試験における SVR12 は、ゲノタイプ 1 型、ゲノタイプ 2 型いずれにおいても 100% (ゲノタイプ 1 型; 23/23, ゲノタイプ 2 型; 14/14)であった。

### ④安全性

- 非代償性肝硬変を対象としたソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 12 週間治療における Grade 3 以上の有害事象は 4%、重篤な有害事象は 8%でみられた。リバビリン併用群で 3 例の死亡があったがいずれも Child-Pugh C であり、死因は原病の進行によるものであった。
- DAA 前治療不成功例を対象としたリバビリン併用ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 24 週間治療においても 12 週間投与と比べ投与期間延長に伴う特定の事象は認められなかった。
- 代償性肝硬変を対象としたソホスブビル／ベルパタスビル配合錠 12 週間治療において、治験薬と関連する重篤な有害事象は認められなかった。
- 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。

## 9. C型慢性肝疾患に対する治療方針

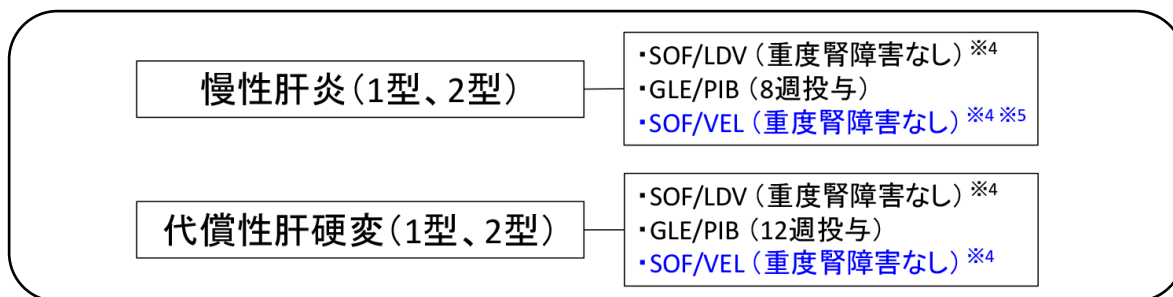
現在、直接型抗ウイルス薬(DAA)によるIFNフリー抗ウイルス治療の有効性は極めて高く、初回投与例でのウイルス排除率は95%以上となった。その一方で、治療不成功に終わった場合の選択肢は限られており、ことに2回以上DAA治療を行っても不成功に終わった場合、その後のウイルス排除は極めて困難になると考えられる。DAAによるIFNフリー抗ウイルス治療に当たっては、以下に留意すること。

- 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。

### <抗ウイルス治療の原則>

- C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、ゲノタイプを問わず、初回治療・再治療ともDAA併用によるIFNフリー治療が推奨される。
- IFNベース治療は、IFNフリー治療に比べ有効性が低いこと、治療期間が長期にわたること、およびIFNによる多彩な副反応がみられることなどから、IFNフリーDAA治療不成功例における多剤耐性獲得などの特殊な場合を除き、推奨されない。

## 1. C型慢性肝炎・代償性肝硬変<sup>※1 ※2 ※3</sup> (DAA 治療歴なし)



※1 高齢者、肝硬変・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。

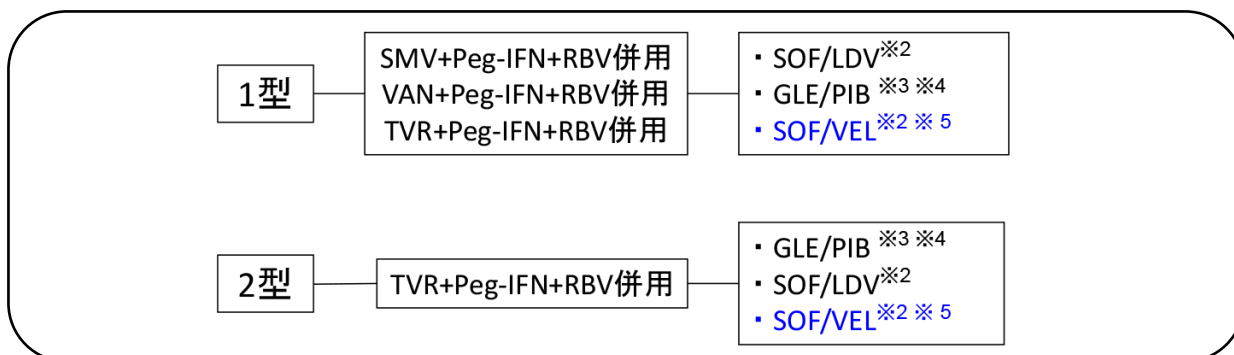
※2 1型と2型の混合感染に対しては、pangenotype に有効な GLE/PIB、SOF/LDV ないしは SOF/VEL で治療する。

※3 ソホスビル/ベルパタスビル配合錠以外の 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。

※4 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。

※5 本邦における慢性肝炎への臨床試験は行われていない。

## 2. 慢性肝炎・代償性肝硬変<sup>※1</sup> (プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV による前治療不成功例)



※1 ソホスビル/ベルパタスビル配合錠以外の 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ビル/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない。

※2 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m<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。

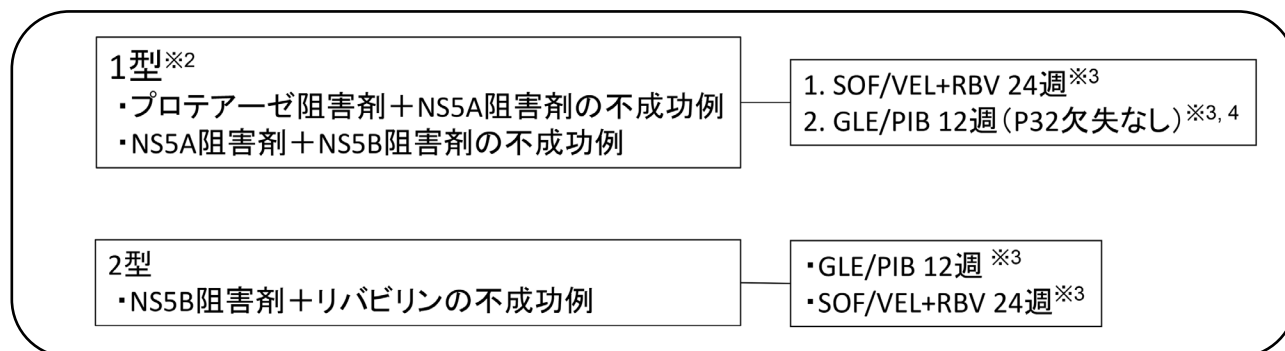
※3 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、DAA 治療歴のある慢性肝炎ならびに代償性肝硬変では 12 週間である。

※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。

※5 本邦における慢性肝炎への臨床試験は行われていない。



### 3. 慢性肝炎・代償性肝硬変<sup>※1※2</sup> (IFN フリーDAA 前治療不成功例)



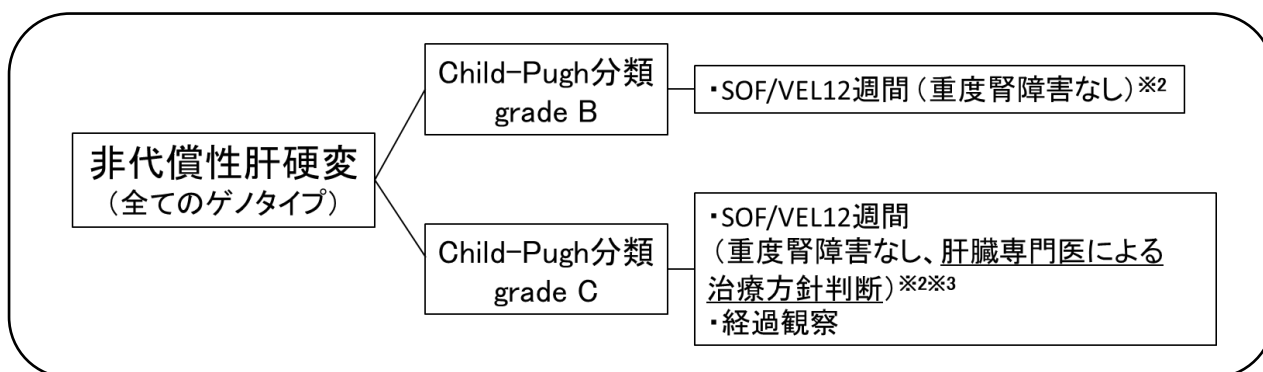
※1 非代償性肝硬変に対する GLE/PIB 治療の安全性と有効性は確認されていない。RBV 投与は禁忌であることから SOF/VEL+RBV も投与すべきではない。

※2 ゲノタイプ 1 型に対して IFN フリーDAA による前治療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 NS5A 領域に多彩な変異が出現し、NS5A 阻害薬の治療効果低下に関与する可能性がある。ことに P32 欠失は NS5A 阻害薬に対して強い耐性を示す。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。

※3 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。

※4 P32 欠失例に対する GLE/PIB 12 週 の治療効果は極めて低いため、ゲノタイプ 1 型に対する同治療は P32 欠失がないことを確認してから施行することを推奨する。

### 4. C 型非代償性肝硬変<sup>※1</sup>



※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。

※<sup>2</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>3</sup> 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。

## 10. Special population に対する治療方針

### (1) HBV 共感染例

- HBV 共感染例に対しては 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 共感染例に対しては 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) ゲノタイプ 3~6 型

- HCV セロタイプ (セログループ、群別、グルーピング) 検査において「判定保留」ないし「判定不能」という結果が得られた場合には、極力 HCV ゲノタイプ検査を行ってゲノタイプを決定する。
- **ゲノタイプ 3 型の慢性肝炎・代償性肝硬変では、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週、またはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与が第一選択である。**
- **ゲノタイプ 4~6 型に対する国内試験は行われていないが、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週、またはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与が第一選択である。**

### (4) 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治療を行うべきである。
- CKD ステージ 4 以上の重度腎機能障害を合併したゲノタイプ 1 型/2 型 C 型肝炎患者には、有効性・安全性からグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される。

＜CKD ステージ別の IFN フリー-DAA 製剤治療推奨＞※1

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)
GT1/GT2	SOF/LDV GLE/PIB SOF/VEL	SOF/LDV GLE/PIB SOF/VEL	SOF/LDV GLE/PIB SOF/VEL	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB

※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(Gr)に基づくGFR推定値(eGFRcreat)では真のGFRを過大評価する可能性がある。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eGFRcysの方が真のGFRとの相関は良いと報告されている。

### (5)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、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。
- 拒絶反応・胆管狭窄・グラフト血管病変などの病態が併存する、あるいは併存する可能性があっても、IFN フリー-DAA 治療は安全に施行可能である。
- 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。
- 免疫抑制下にある肝移植後 C 型肝炎再発の治療は IFN フリー抗ウイルス治療が望ましい。
- 第一選択は免疫抑制剤との相互作用がなく極めて高率に SVR が達成できるソホスブビル/レジパスビル配合錠、またはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠ならびにソホスブビル/ベルパタスビル配合錠である。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の使用経験はない。
- ソホスブビル/レジパスビル配合錠が禁忌となる高度腎機能障害併存症例に於いてはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される。

- 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、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が今後第一選択となる可能性が高い。

#### (6)小児 C 型慢性肝炎

- 現在、小児における C 型肝炎の主な感染経路は母子感染である。
- HCV RNA 陽性妊婦からの感染率は 5-10%程度である。
- 母子感染児の 25-30%は、4 歳までに無治療で HCV が排除される。
- HCV 抗体陽性の妊婦においては HCV RNA の測定が必要である。
- 母子感染予防のために授乳を制限する必要はない。
- 母子感染予防のための選択的帝王切開の是非については一定の結論がない。
- HCV 抗体は母体から児に移行し生後 18 か月ごろまで残るため、母子感染の診断のためには生後 3-12 か月に 3 か月以上あけて 2 回以上の HCV RNA 検査を行い、また生後 18 か月以降に HCV 抗体検査を行う。
- HCV RNA 陽性の母から出生したが HCV 検査を施行していない児がいた場合には、検査を行うことが望ましい。
- 出生児が HCV RNA 陽性であった場合、当面は自然経過を慎重にフォローする。
- 母子感染児からの HCV 自然消失例が存在し、IL28B SNP 関与が示唆される。
- HCV キャリア小児では、年 1 回以上の肝機能検査を行う。
- 小児の C 型慢性肝炎では肝臓の線維化は進行しにくく、肝硬変に至る症例は少ない。
- 小児では、血中の線維化マーカーや超音波エラストグラフィなどでの非侵襲的な手法での肝組織評価は標準化されていない。
- 画像検査を行う場合は、被爆の観点から CT や MRI ではなく、超音波検査が推奨される。
- 12 歳以上の小児 C 型慢性肝炎では、直接作用型抗ウイルス剤による治療の適応がある。
- 12 歳未満の小児では、慢性肝炎例 (ALT 値の持続高値)、または線維化が強い症例 (F2 以上) では、適宜治療を考慮してもよい。
- 現在では、直接作用型抗ウイルス剤の登場により海外ではペグインターフェロン単独療法あるいはリバビリン併用療法は治療選択肢として挙げられていない。
- 欧米では、ソホスブビルならびにレジパスビル/ソホスブビルの 12 歳以上での使用が承認されているが、わが国では未承認である。
- わが国では、12 歳以上の C 型慢性肝炎症例に対してグレカプレビル/ピブレンタスビルが承認されている。
- 12 歳以上の小児 C 型慢性肝炎では、グレカプレビル/ピブレンタスビルによる治療を考慮する。
- 12 歳未満の小児では、ALT 値の持続高値例、または線維化が強い症例では、抗ウイルス治療を考慮してもよい。