



C型肝炎治療ガイドライン

(第8版)

2020年7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
安藤 亮一	武蔵野赤十字病院腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
池上 徹	九州大学消化器・総合外科
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
菊地 勘	下落合クリニック腎臓内科 (日本透析医学会より推薦)
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
**竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
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
**茶山 一彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究科医歯薬学専攻消化器・代謝内科学
平松 直樹	大阪労災病院消化器内科
持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

* 委員長 ** 特別委員

ご協力:

吉住朋晴先生、前原善彦先生(九州大学消化器・総合外科)

上田佳秀先生(京都大学消化器内科)

越前宏俊先生、高橋雅弘先生(明治薬科大学薬物治療学)

乾あやの先生(済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科)

恵谷ゆり先生(大阪母子医療センター消化器・内分泌科)

Corresponding author: 黒崎 雅之

〒180-8610 東京都武蔵野市境南町 1-26-1 武蔵野赤十字病院

Tel 0422-32-3111

Fax 0422-32-9551

Email kurosaki@musashino.jrc.or.jp

改訂履歴（今回の改訂箇所は青字で記載）

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-IFN α -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-IFN α +リバビリン3剤併用療法試験の結果を追加
- 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

2014年12月 第3.2版

- バニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法試験の結果を追加、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
- 「プロテアーゼ阻害剤治療歴のある症例に対する再治療」の項および治療フローチャートを追加。これにともない、従来の「再治療」を「プロテアーゼ阻害剤治療歴のない症例に対する再治療」に変更
- シメプレビルについての安全性情報を追加
- 「資料4」にHCV薬剤耐性変異測定検査依頼先を追加

2015年3月 第3.3版

- ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初回治療例、再燃例に対する試験の結果を追加
- ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法投与制限撤廃に伴い、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

- 「資料4」 HCV 薬剤耐性変異測定検査内容をアップデート

2015年5月 第3.4版

- ソホスブビル・リバビリン併用療法の初回治療例、再燃例に対する試験の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ2型症例（慢性肝炎・肝硬変）に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- 「リバビリン」の項を独立
- DAA についての総説を追加記載
- 「資料2」として各種DAAの併用禁忌・併用注意薬リストを作成

2015年8月 第3.5版

- ゲノタイプ2型に対するソホスブビル・リバビリンについての記載を変更

2015年9月 第4版

- ソホスブビル・レジパスビル併用療法試験の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ1型症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- 「概要」における治療対象の記載を変更
- 「概要」・フローチャートにおける発癌リスク別治療方針および「治療待機」の記載を撤廃
- 「治療戦略」・フローチャートにおけるIFN適格/不適格の区分を撤廃

2015年12月 第4.1版

- オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル併用療法試験の結果を追加
- これに伴い、ゲノタイプ1型症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- DAA各論をIFN-based、IFN-freeに分けて記載
- 「資料3 併用禁忌・併用注意薬」をIFN-based、IFN-freeに分け、OBV/PTV/rを追加
- 「資料3 治療中止基準」「資料4 ウイルス学的反応の定義」を削除

2016年5月 第5版

- IFNの項をアップデート
- 各種DAAに市販後の成績（有効性・安全性）を追記
- Special population（HBV/HIV共感染例、腎機能障害・透析例、肝移植後再発例、肝発癌後症例）についての記載を追加
- 「資料2・3 併用禁忌・注意薬」をアップデート
- 各リコメンデーションにレベル・推奨グレードを付記

2016年10月 第5.1版

- ゲノタイプ2型に対するオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル+リバビリン併用療法の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ2型症例に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- 「資料2・3 併用禁忌・注意薬」に実際の薬物血中濃度時間下曲線面積(AUC)変化率を記載
- 併用薬は「+」、配合錠は「/」でつなぐ、という原則により薬剤名を記載

2016年12月 第5.2版

- ゲノタイプ1型に対するエルバスビル+グラゾプレビル併用療法試験の結果を追加

- これに伴いゲノタイプ1型症例に対しての推奨・治療フローチャート、腎機能障害・透析例に対する記載・治療推奨を変更
- ソホスブビル・リバビリン併用療法、ソホスブビル・レジパスビルの市販後の成績を追記
- バニプレビル製造中止に伴い治療推奨からバニプレビルの記載を削除
- 「DAA 併用による IFN フリー治療歴のある症例の再治療」を変更
- 代償性肝硬変症例に対する治療の項において安全性についての記載を追加
- 「資料3 併用禁忌・併用注意薬」に EBR+GZR を追加

2017年3月 第5.3版

- ゲノタイプ1型に対するダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル併用療法試験の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ1型症例に対しての推奨・治療フローチャート、腎機能障害・透析例に対する記載・治療推奨を変更
- 「資料3 併用禁忌・併用注意薬」に BCV/DCV/ASV を追加

2017年4月 第5.4版

- ゲノタイプ3型～6型に対するソホスブビル+リバビリン併用療法の適応追加を記載
- HCV ゲノタイプ・セロタイプ測定についての記載を追加

2017年12月 第6版

- ゲノタイプ1～3型に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠国内第3相試験の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ1～3型に対しての推奨・治療フローチャート、腎機能障害・透析例に対する記載・治療推奨を変更
- IFN フリーDAA 治療による SVR 後の発癌についての記載を追記
- 肝移植後再発についての記載をアップデート
- テラプレビル製造販売中止に伴い治療推奨からテラプレビルの記載を削除
- 「資料2 IFN フリーDAA 製剤の併用禁忌・併用注意薬」をアップデートし、合わせて治療フローチャート非推奨薬についての記載を削除
- テキスト全体にわたり全面的校正、用語の統一を実施
- ガイドライン作成委員の COI 情報を更新

2018年3月 第6.1版

- ゲノタイプ2型に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠国内第3相試験の結果を追加
- これに伴いゲノタイプ2型に対しての推奨・治療フローチャートを変更
- ゲノタイプ1型に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠市販後使用成績調査の結果を追加

2018年10月 第6.2版

- ヴィキラックス製造販売中止に伴い治療推奨からヴィキラックスの記載を削除
- 非代償性肝硬変の推奨についての記載を変更
- ゲノタイプ1型に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠市販後成績の報告に伴い腎機能障害・透析例に対する記載・治療推奨を変更

2019年6月 第7版

- 非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国内第3相試験の結果を追加
- これに伴いC型肝炎に対する抗ウイルス治療の対象についての記述、および非代償性肝硬変に対する推奨を変更
- シメプレビルの販売中止に伴いIFNベース治療についての推奨を削除
- ジメンシーの販売中止に伴い治療推奨からジメンシーの記載を削除
- DAA前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠国内第3相試験の結果を追加
- この結果、およびグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の市販後成績の報告に伴いDAA前治療不成功例に対する推奨についての記載を変更
- 「SVR後の肝発癌」「special populationに対する治療戦略－肝発癌後症例」を「抗ウイルス治療による肝発癌抑制効果」へ統合
- 「special populationに対する治療戦略－肝移植後再発例」をアップデート

2020年7月 第8版

- Special population（小児例）についての記載を追加
- 小児に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の臨床試験結果を記載
- 小児HCVに関する海外ガイドラインおよびAMED研究班による「C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」の要点を記載

C型肝炎治療ガイドライン(第8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治療の歴史	2
1-3. C型肝炎に対する抗ウイルス治療の対象	3
1-4. C型肝炎に対する基本的治療方針	3
1-5. 抗ウイルス治療による肝発癌抑制効果	4
1-5-1. 新規(<i>de novo</i>)発癌抑制効果	4
1-5-1-1. IFN治療による新規(<i>de novo</i>)発癌抑制効果	4
1-5-1-2. IFNフリーDAA治療による新規(<i>de novo</i>)発癌抑制効果	5
1-5-2. 肝癌根治後の肝癌再発抑制効果	7
1-5-2-1. IFN治療による肝癌再発抑制効果	7
1-5-2-2. IFNフリーDAA治療による肝癌再発抑制効果	8
1-6. SVR後肝発癌のリスク因子	9
2. IFN	15
2-1. C型肝炎治療に用いられてきたIFNの種類	15
2-2. IFNの作用機序と治療上の特質	15
2-3. 安全性	16
3. リバビリן	16
3-1. 治療成績	17
3-2. 安全性	17
4. 直接型抗ウイルス薬(DAA)	18
4-1. IFNベースDAA	19
4-1-1. テラプレビル	19
4-1-2. シメプレビル	19
4-1-3. バニプレビル	20
4-2. IFNフリーDAA	20
4-2-1. ダクラタスビル(daclatasvir)・アスナプレビル(asunaprevir)	20
4-2-1-1. ダクラタスビル	20
4-2-1-2. アスナプレビル	20
4-2-1-3. ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療	21
4-2-1-3-1. 国内第3相試験における治療成績	21
4-2-1-3-2-1. IFN不適格未治療例、不耐容例、前治療無効例	21

4-2-1-3-2-2. 初回治療例、前治療再燃例	22
4-2-1-3-3. 市販後における治療成績	23
4-2-1-4. 安全性	24
4-2-1-5. 薬剤相互作用	24
4-2-1-6. 薬剤耐性変異	24
4-2-2. ソホスブビル (sofosbuvir)・リバビリン	28
4-2-2-1. 海外での成績	28
4-2-2-1-1. 初回治療例	28
4-2-2-1-2. 既治療例	30
4-2-2-2. 国内試験の成績	30
4-2-2-3. 市販後における国内治療成績	31
4-2-2-4. 安全性	32
4-2-2-5. 薬剤相互作用	32
4-2-2-6. 薬剤耐性	33
4-2-3. ソホスブビル・レジパスビル (ledipasvir)	33
4-2-3-1. 海外での成績	34
4-2-3-2. 国内試験の成績	35
4-2-3-2-1. ゲノタイプ 1 型	35
4-2-3-2-2. ゲノタイプ 2 型	36
4-2-3-3. ゲノタイプ 1 型に対する市販後国内治療成績	37
4-2-3-4. 安全性	37
4-2-3-5. 薬剤相互作用	38
4-2-3-6. 薬剤耐性	39
4-2-4. オムビタスビル (ombitasvir)・パリタプレビル (paritaprevir)・リトナビル (ritonavir)	40
4-2-5. エルバスビル (elbasvir)・グラゾプレビル (grazoprevir)	40
4-2-5-1. 海外での成績	41
4-2-5-2. 国内試験の成績	41
4-2-5-3. 安全性	42
4-2-5-4. 薬剤相互作用	43
4-2-5-5. 薬剤耐性	43
4-2-6. ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル (beclabuvir)	45
4-2-7. グレカプレビル (glecaprevir)・ピブレンタスビル (pibrentasvir)	45
4-2-7-1. 海外での成績	45
4-2-7-2. 国内試験の成績	48

4-2-7-2-1. ゲノタイプ 1 型 (CERTAIN-1 試験)	48
4-2-7-2-2. ゲノタイプ 2 型 (CERTAIN-1, CERTAIN-2 試験)	48
4-2-7-2-3. 治療困難例	49
4-2-7-3. 安全性	50
4-2-7-4. 薬剤相互作用	51
4-2-8. ソホスブビル (sofosbuvir) ・ベルパタスビル (velpatasvir)	51
4-2-8-1. 海外での成績 (慢性肝炎・代償性肝硬変)	51
4-2-8-2. 海外での成績 (非代償性肝硬変)	52
4-2-8-3. 国内試験の成績 (非代償性肝硬変)	52
4-2-8-4. 海外での成績 (DAA 治療不成功例)	54
4-2-8-5. 国内試験の成績 (DAA 治療不成功例)	54
4-2-8-6. 安全性	55
4-2-8-7. 薬剤相互作用	56
5. 慢性肝炎に対する治療戦略	56
5-1. HCV セロタイプとゲノタイプ	56
5-2. ゲノタイプ 1 型	57
5-2-1. 基本的治療方針	57
5-2-2. 初回治療および再治療 (DAA 治療歴なし) における抗ウイルス薬の選択	58
5-2-2-1. 初回治療	58
5-2-2-2. 再治療 (DAA 治療歴なし)	58
5-2-3. DAA を含む前治療不成功例に対する再治療における抗ウイルス薬の選択	59
5-2-3-1. IFN ベース DAA による前治療不成功例に対する再治療	59
5-2-3-2. IFN フリー DAA による前治療不成功例に対する再治療	60
5-2-3-2-1. プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬併用による前治療不成功例	60
5-2-3-2-2. ソホスブビル/レジパスビル配合錠による前治療不成功例	62
5-3. ゲノタイプ 2 型	63
5-3-1. 基本的治療方針	63
5-3-2. 初回治療および再治療 (DAA 治療歴なし) における抗ウイルス薬の選択	63
5-3-3. DAA を含む前治療不成功例に対する再治療における抗ウイルス薬の選択	64
5-3-3-1. IFN ベース DAA による前治療不成功例に対する再治療	64
5-3-3-2. IFN フリー DAA による前治療不成功例に対する再治療	64
6. 肝硬変に対する治療戦略	65
6-1. 基本的治療方針	65
6-2. ゲノタイプ 1 型	65

6-2-1. Peg-IFN+リバビリン併用治療	66
6-2-2. ダクラタスビル+アスナプレビル併用	66
6-2-3. ソホスブビル/レジパスビル配合錠	66
6-2-4. エルバスビル+グラゾプレビル併用	66
6-2-5. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠	66
6-2-6. ゲノタイプ 1 型における抗ウイルス治療の選択	67
6-3. ゲノタイプ2型	68
6-3-1. ソホスブビル+リバビリン併用	68
6-3-2. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠	68
6-3-3. ソホスブビル/レジパスビル配合錠	68
6-3-4. ゲノタイプ2型における抗ウイルス治療の選択	68
6-4. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療	69
7. special population に対する治療戦略	71
7-1. HBV 共感染例	71
7-2. HIV 共感染例	72
7-2-1. 疫学と自然経過	72
7-2-2. HIV 共感染例に対する抗ウイルス治療	73
7-2-2-1. IFN ベース抗ウイルス治療	73
7-2-2-2. IFN フリー抗ウイルス治療	73
7-2-2-3. DAA を抗 HIV 治療と併用する際の注意	74
7-3. ゲノタイプ 3~6 型	74
7-3-1. ゲノタイプ 3 型	74
7-3-2. ゲノタイプ 4~6 型	75
7-4. 腎機能障害・透析例	76
7-4-1. 腎機能障害・透析患者における HCV 感染の現状	76
7-4-2. HCV 感染と腎移植	77
7-4-3. 腎機能障害・透析患者における抗ウイルス治療	78
7-4-3-1. ゲノタイプ 1 型	78
7-4-3-1-1. 治療成績	78
7-4-3-1-2. 安全性	79
7-4-3-1-3. ゲノタイプ 1 型に対する抗ウイルス治療の選択	80
7-4-3-2. ゲノタイプ2型	80
7-5. 肝移植後再発例	81
7-5-1. 概論	81

7-5-2. 肝移植後 C 型肝炎の特徴	82
7-5-3. 肝移植後再発に対する治療	83
7-5-3-1. ゲノタイプ 1 型	83
7-5-3-1-1. IFN ベース治療	83
7-5-3-1-2. IFN フリー治療	84
7-5-3-1-2-1. ダクラタスビル+アスナプレビル併用	85
7-5-3-1-2-2. ソホスブビル/レジパスビル配合錠	85
7-5-3-1-2-3. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠	86
7-5-3-2. ゲノタイプ 2 型	87
7-5-3-2-1. IFN ベース治療	87
7-5-3-2-2. IFN フリー治療	87
7-5-3-2-2-1. ソホスブビル+リバビリン療法	87
7-5-3-2-2-2. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠	88
7-6. 小児例	88
7-6-1. 疫学と感染経路	88
7-6-2. HCV 抗体陽性妊婦の診療	89
7-6-3. HCV RNA 陽性の母から出生した児における母子感染の診断	90
7-6-4. HCV キャリア小児の自然経過と経過観察	91
7-6-5. 小児 C 型肝炎の治療適応	92
7-6-6. 小児 C 型肝炎の治療選択	92
7-6-6-1. インターフェロン治療	92
7-6-6-2. 直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)治療薬	93
7-6-7. 小児 C 型肝炎の治療目標と治療後のフォローアップ	94
7-6-8. 小児 HCV に関する海外ガイドラインおよび AMED 研究班ガイドライン	94
7-6-8-1. EASL ガイドラインの要点	94
7-6-8-2. AASLD ガイドラインの要点	95
7-6-8-3. わが国における C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインの要点	96
8. 肝庇護剤による治療	97
8-1. ウルソデオキシコール酸(UDCA)	97
8-2. 強力ネオミノファーゲンシー(SNMC)	97
8-3. 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治療	97
文 献	98
肝炎治療ガイドライン作成に関する利益相反について(2017 年 11 月 30 日現在)	127

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	129
資料2 IFN フリーDAA 製剤の併用禁忌・併用注意薬	133
資料3 HCV 薬剤耐性変異測定検査依頼先	137

<レベル>

-
- | | |
|----|---|
| 1a | 無作為化比較試験のメタ解析 |
| 1b | 少なくとも1つの無作為化比較試験 |
| 2a | 無作為割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
(前向き研究、prospective study、concurrent cohort study など) |
| 2b | 無作為割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
(historical cohort study、retrospective cohort study など) |
| 3 | case-control 研究(後ろ向き研究) |
| 4 | 処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究 |
| 5 | 症例報告、ケースシリーズ |
| 6 | 専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む) |
-

<推奨グレード>

-
- | | |
|----|---------------------------|
| A | 行うよう強く勧められる |
| B | 行うよう勧められる |
| C1 | 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない |
| C2 | 科学的根拠がないので、勧められない |
| D | 行わないよう勧められる |
-

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1億7,000万人、わが国で100万～150万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%とまれであり、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、すなわち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑制することにある。この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。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制につながるわけではなく、後述の通り、3.3～8.0年の平均観察期間で0.9～4.2%に発癌を認めている⁷⁻¹⁴⁾。2014年に臨床現場に導入されたIFNを使用しない(IFN-free)直接型抗ウイルス薬(direct acting antivirals; DAA)による治療で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、否定的な報告も散見されるものの^{15, 16)}、最近ではIFNと同等の発癌抑制効果があるとする報告が増えつつある¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし、抑制されるとはいえIFNフリー治療によるHCV排除後も肝発癌が起こりうることから、IFNベースあるいはIFNフリーDAA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。

【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、すなわち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑制することにある。この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(レベル2a、グレードA)。
- 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(レベル2b)。
- 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(レベル2b)。
- 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(レベル2a、グレードA)。

1-2. C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の歴史

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 IFN α 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²⁰⁾、欧米で 1991 年、わが国では 1992 年から、C 型肝炎に対する IFN の一般臨床での使用が開始された。IFN 単独からリバビリン併用、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治療となったことにより 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ペグインターフェロン+リバビリン併用においても 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薬であるテラプレビルがゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症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²¹⁻²⁵⁾。そして、2013 年 11 月には、第 2 世代プロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル²⁶⁻²⁸⁾がゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例に対して保険適用となった。シメプレビル+Peg-IFN +リバビリン 3 剤併用の国内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²⁶⁾。

2014 年 7 月には IFN フリー-DAA である NS3/4A プロテアーゼ阻害薬 (アスナプレビル) と日本初の NS5A 複製複合体阻害薬 (ダクラタスビル) の併用が認可され、従来抗ウイルス治療が困難であった IFN 不適格例や IFN 無効例に対する治療が可能となり、国内試験における SVR 率は 80~90%であった²⁹⁾。さらに、2015 年 6 月に認可された第 2 世代 IFN フリー-DAA、NS5B ポリメラーゼ阻害薬 (ソホスブビル) と NS5A 複製複合体阻害薬 (レジパスビル) 配合錠の国内試験では SVR 率は 99%であり、ソホスブビル/レジパスビル配合錠群では、副作用による投与中止例はなく、重篤な副作用も認めなかった。さらに 2015 年 9 月にはプロテアーゼ阻害薬 (パリタプレビル) と NS5A 複製複合体阻害薬 (オムビタスビル)、および抗ウイルス効果はないもののパリタプレビルの血中濃度を上昇させ半減期を延長させるブースト効果を期待して追加されたリトナビル配合錠が認可され、国内試験での SVR12 は 95%以上と良好な成績が得られている。2016 年 9 月には、やはりプロテアーゼ阻害薬 (グラゾプレビル) と NS5A 複製複合体阻害薬 (エルバスビル) との併用治療が認可、2016 年 12 月にはダクラタスビル、アスナプレビル、および非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬 (ベクラブビル) という 3 剤の配合錠が承認され、いずれも国内試験での SVR12 は 95%以上であった。一方、ゲノタイプ 2 型に対しては、従来、Peg-IFN+リバビリン併用により約 80%の SVR 率が得られていたが、2014 年 9 月には、Peg-IFN+リバビリン併用などの不成功例に対してテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用治療が使用可能となった。2015 年 3 月には、ゲノタイプ 2 型に対しても、IFN フリーのソホスブビル+リバビリン併用が認可され、国内試験における SVR 率は 97%まで向上した。

そして、2017 年 9 月にはゲノタイプ 1~6 型すべてに対して有効である (pan-genotype; パンジェノ型) IFN フリー製剤であるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が薬事承認され、DAA 治療歴のない非肝

硬変症例に対する治療期間は8週まで短縮される一方で、SVR率はほぼ100%という高い有効性が示されている³⁰⁻³²⁾。また、2018年2月には、ソホスブビル/レジパスビル配合錠12週投与がゲノタイプ2型に対しても追加承認された。さらに2019年1月にはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が承認され、非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療も可能となった。

1-3. C型肝炎に対する抗ウイルス治療の対象

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、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るが、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/ μ L未満)が、C型肝炎に対する抗ウイルス治療の良い適応となる。ALT 30 U/L以内かつ血小板数15万/ μ L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治療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/ μ L以上でも発癌リスクは低くないことに留意すべきである。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。また、非代償性肝硬変でもChild-Pugh分類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。

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リスク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、早期に抗ウイルス治療の導入が考慮されるべきである。

【Recommendation】

- 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/ μ 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(レベル1b、グレードA)。
- 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(グレードD)。
- 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(グレードD)。
- ALT 30 U/L以内、かつ血小板数15万/ μ L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治療の適応を決める。ただし、高齢者ではALT 30 U/L以内かつ血小板数15万/ μ L以上でも発癌リスクは低くないことに留意すべきである(レベル2b、グレードB)。

1-4. C型肝炎に対する基本的治療方針

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ほど発癌リスクは高い。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/ μ L未満”とするが、この中でも“肝線維化F3以上または血

小板数 12 万/ μ L 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)では可及的速やかに抗ウイルス治療を導入すべきであり、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治療の導入が望ましい。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治療の適応を決めるが、現在の IFN フリーDAA 製剤の高い有効性と安全性を考慮しこの群も早期の治療導入を図るべきである。

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治療が現時点で困難であり、ALT が異常値(30 U/L 超)の場合は、肝庇護剤による治療(ウルソデオキシコール酸[ursodeoxycholic acid; UDCA])、強力ネオミノファーゲンシー[Stronger Neo-Minophagen C; SNMC])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^{33, 34)}。

【Recommendation】

- 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(レベル 2b、グレード A)。
- 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(レベル 2b、グレード B)。
- 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剤による治療(UDCA、SNMC)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(レベル 2b、グレード B)。

1-5. 抗ウイルス治療による肝発癌抑制効果

1-5-1. 新規(*de novo*)発癌抑制効果

1-5-1-1. IFN 治療による新規(*de novo*)発癌抑制効果

わが国において 1992 年より施行されている IFN 治療による肝細胞癌抑制効果については、既に多くの報告がある。Ikeda らは初回 IFN 単独治療を施行した 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た。10 年累積発癌率は無治療群(n = 452)が 12.0%、非 SVR かつ ALT 値異常の 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 群でも ALT 値が正常化したいわゆる不完全著効群(n = 298)では 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³⁵⁾や Kasahara ら⁶⁾からもなされ、IFN 投与による ALT 値正常化群で累積発癌率が低かった。さらに、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 が発癌抑制因子となることを報告し、ALT 値が正常の 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、ウイルス排除により肝線維化が改善することを示し、不成功例でも -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。Okanoue さんも線維化進展度別の発癌抑制効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している¹¹⁾。IFN 治療の発癌抑制効果を検討した無作為化比較試験としては Nishiguchi らの報告が挙げられ、C 型肝硬変を対象とした前向き検討により IFN の投与による HCV 排除または 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が示された³⁶⁾。以上の結果より、IFN によって未治療群に比し肝細胞癌発生が抑制されること、IFN によりウイルスの排除のみならず生化学的効果が認められれば、肝細胞癌の発生は予防されることが示唆された。その後、日本、アジア、欧州、および北米における 30 報の観察研究を対象としたメタ解析が報告され(25,906 例、観察期間 3.0~8.2 年)³⁷⁾、非 SVR 例では 6.2%の発癌率であったのに対して、SVR 例では 1.5%(HR = 0.24)であり IFN ベース治療による発癌抑制効果のエビデンスが示された。したがって、IFN 治療による新規肝発癌抑制効果には強いエビデンスがあると言える。IFN による発癌抑制機序としては、直接の抗ウイルス作用とともに、IFN の有する増殖抑制作用や抗腫瘍免疫の誘導を介した腫瘍抑制作用の関与が考えられている^{38, 39)}。

1-5-1-2. IFN フリーDAAs 治療による新規 (*de novo*) 発癌抑制効果

IFN フリーDAAs 治療は、IFN 治療に比して臨床応用されてからの期間が短いこともあり、その発癌抑制効果についてのデータは漸く集積され始めたところである。当初 Mettke らは IFN フリーDAAs 治療を施行した C 型肝硬変患者 158 例を、性別、年齢、肝疾患進行度、糖尿病合併をマッチさせた無治療の C 型肝硬変 historical control と比較し、DAAs 治療群は観察期間中央値 440 日[91-908]の間に 6 例が発癌、コントロール群では 592 日[90-1,000]に 14 例が発癌しており、100 人年あたり罹病率はそれぞれ 2.90、4.48 で両者の差は有意ではなかったとし、IFN フリーDAAs 治療は C 型肝硬変において、少なくとも治療から 1.5 年の間では肝発癌を抑制しなかったと結論付けた¹⁵⁾。

これに対し、わが国からの報告では、Kobayashi らは IFN フリーDAAs 治療を行い SVR が得られた 77 例を Peg-IFN+RBV 治療の 528 例と比較し、観察期間中央値 4.0 年で DAAs 治療群から 2 例の発癌がみられたが、3 年ないし 5 年累積肝発癌率は IFN 治療群で 1.02%・2.19%、DAAs 治療群で 1.30%・3.03% であり、両者に差はなかったとして、SVR 後の発癌率は IFN ベース治療でも IFN フリーDAAs 治療でも同等であるとしている¹⁷⁾。また Nagata らはさらに大規模なコホート、すなわち IFN ベース治療 1,145 例と IFN フリーDAAs 治療 752 例において、過去に肝癌発症歴のない症例における肝発癌、および肝癌治療例抗ウイルス療法後の肝癌再発リスクを検討した¹⁹⁾。この結果、新規肝発癌あるいは肝癌再発のいずれにおいても、抗ウイルス治療レジメンによる差異は見いだせなかったと結論している。また、Nagaoki らは DCV+ASV 治療 154 例(観察期間中央値 23 か月)と Peg-IFN+RBV 治療 244 例(観察期間中央値 96 か月)を、年齢、性別、血小板数、白血球数、ヘモグロビン値、アルブミン値、ALT 値、HbA1c 値、糖尿病、アルコール摂取、高血圧、高脂血症をマッチさせ比較検討したところ、DCV+ASV 治療群と Peg-IFN+RBV 群では累積発癌率に差はなかったと報告している⁴⁰⁾。さらに、Toyoda らは、DAAs 治療により SVR が得られた症例のうち、DAAs 治療前に EOB-MRI で乏血性結節を認めた 33 例の SVR 後 12 ヶ月、18 カ月、24

か月の累積多血化率を検討したところ、それぞれ 11.8%、24.2%、25.2%であり、年齢、AST 値、ALT 値、血小板数、AFP 値、FIB-4 index でマッチさせた未治療コホートのそれぞれ 9.1%、15.2%、and 24.9%とは差がなかったことを示し、DAAs による乏血性結節の多血化の促進は認められなかったことを報告した⁴¹⁾。

最近では海外からも多数例の解析による報告が相次ぎ IFN フリーDAAs 治療の発癌抑制効果を肯定する報告が増えつつある。スコットランドの Innes らは、1997 年から 2016 年の間に IFN ベースまたは IFN フリーの抗ウイルス療法を受け SVR となった肝硬変症例 857 例を対象として、発癌率を検討したところ粗発癌率(100 人年)はそれぞれ 1.26 と 2.53 とで IFN フリー治療例の方が高かったが、IFN フリー治療群では有意に高齢、血小板低値で、CPT 分類 B・C が多く、さらに抗ウイルス療法も 2 回以上受けている症例が多かった。そこで、これらの因子を補正すると発癌ハザード比はそれぞれ 2.48、1.15 となり IFN フリー DAAs 治療による発癌抑制効果は IFN と同等と結論付けられた⁴²⁾。また Kanwal らは、アメリカ退役軍人コホートから 2015 年 1 年間の DAAs 治療例 22,500 例(平均年齢 61 歳、男性 97%、肝硬変割合 39%、SVR 率 86.7%)を解析し、SVR が得られた群ではハザード比 0.28 で有意に発癌率が低かったことを報告した⁴³⁾。同様に Ioannou らは、退役軍人コホートを用いて 1999 年から 2015 年の間の抗 HCV 治療例 62,354 例(男性 97%、肝硬変比率 39%、平均観察期間 6.1 年)を解析し、肝硬変・非肝硬変例の双方において DAAs 治療による SVR で発癌率は低下することを示し、この発癌率の低下は抗ウイルス療法に IFN が含まれるか否かに無関係であることを報告した⁴⁴⁾。さらに最近の population-based cohort 17,836 例を後ろ向きに解析した研究では、IFN 治療および DAAs 治療群それぞれの SVR 率は 66.6%および 96.2%で、肝発癌率は DAAs 治療群において IFN 治療群と同等であった(HR = 1.07、95%CI: 0.55-2.08)。SVR を達成した肝硬変例に限定しても肝発癌率および無発癌生存はいずれも DAAs 治療群と IFN 治療群の間に差は認めなかった。またいずれの治療群でも、治療された患者は未治療例に比べて有意に肝発癌率が低下していたことが示された(p = 0.004)⁴⁵⁾。上記いずれの研究においても IFN フリーDAAs 治療群の観察期間は必ずしも十分ではないものの、多数例での検討から DAAs 治療の発癌抑制効果が IFN 治療と同等であることが示されたことは意義深く、IFN フリーDAAs 治療が *de novo* 肝発癌を抑制するというエビデンスは集積されつつある。

一方、非代償性肝硬変については、わが国では DAAs 治療の適用がなかったために発癌抑制効果についてのデータはない。イギリスにおける SOF を用いた IFN フリー治療を行った非代償性肝硬変 406 例(平均年齢 54 歳、平均 MELD スコア 12 点、CPT-B/C = 73%/10%、平均観察期間 15 カ月、SVR 率 78%)の検討では、観察期間中に 5%に発癌を認め、12%が肝移植を必要とし 3%が死亡したが、未治療コントロールに比し全生存は良好であり、SVR 例では非 SVR 例に比し累積発癌率は低いことが示されている⁴⁶⁾。2019 年にわが国においても非代償性肝硬変に対する DAAs 治療が適用となったため、発癌や門脈圧亢進、さらには生命予後に与える影響についてのエビデンスの集積が必要である。

【Recommendation】

- IFN ベース抗ウイルス治療により HCV が排除されると、新規(*de novo*)肝発癌リスクは低下する(レベル 1b、グレード A)。

- 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(*de novo*)肝発癌抑制効果が得られる(レベル 2b、グレード A)

1-5-2. 肝癌根治後の肝癌再発抑制効果

1-5-2-1. IFN 治療による肝癌再発抑制効果

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、1 回目再発は差がなかったが、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た⁴⁷⁾。Mazzaferro らは early または intermediate stage 肝細胞癌手術後の IFN 治療の肝癌再発抑制効果を検討したところ、IFN 治療により早期の肝癌再発は抑制しなかったが、2 年以降の後期再発は有意に抑制したと報告している(HR = 0.3)⁴⁸⁾。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 IFN α -2b または Peg-IFN α -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、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⁴⁹⁾。Hsu らは、肝癌治癒切除後の C 型肝炎症例のうち、Peg-IFN/RBV 併用療法を施行した 213 例を、年齢、性別、肝硬変比率、手術からの期間をマッチさせた抗ウイルス療法を施行しなかった 852 例と比較し、Peg-IFN+RBV 併用療法施行群において、HCC の再発が有意に抑制したと報告している(発癌リスク比 0.64)⁵⁰⁾。メタアナリシスも行われており、Miyake らは IFN が肝細胞癌の再発を有意に抑制すると報告し⁵¹⁾、Singal らも肝細胞癌焼灼術または切除後の IFN 治療は有意に再発を抑制し(OR = 0.26)、5 年生存も改善することを示し(OR = 0.31)、とくに SVR が得られた場合に顕著であることを報告した⁵²⁾。また、Shen らのメタアナリシスにおいても肝細胞癌焼灼術あるいは切除後の IFN により、1 年、2 年、3 年後の再発率は有意に抑制されることが報告されている⁵³⁾。さらに、最近の Manthravadi らの systematic review においても IFN 治療による SVR により無再発生存の改善と(HR = 0.50)、全生存の改善(HR = 0.18)が示されている⁵⁴⁾。このように、肝細胞癌根治後に IFN 治療を行うこと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ものと考えられる。

1-5-2-2. IFN フリーDAAs 治療による肝癌再発抑制効果

IFN フリーDAAs 治療は、副作用が少なく高い SVR 率が達成可能なうえに、治療期間が 12 週以下で代償性肝硬変にも適用があるため、肝癌根治後の抗ウイルス療法として施行されることが増えてきている。しかし、IFN フリーDAAs 治療による肝癌再発抑制効果については未だ議論の多い状況であり、IFN ベース治療による SVR と同程度の再発癌抑制効果が得られるかどうかについては、当初否定的な報告がみられた。スペインの Reig らは肝細胞癌に対する治療後、肝内に結節性病変を認めない状態で IFN フリーDAAs 治療を行った 58 例において、わずか中央値 5.7 か月の経過観察により 16 例(27.6%)に肝癌が再発し 3 例が死亡したと報告し、DAAs 治療によりむしろ肝癌再発が促進させると懸念を表明している¹⁶⁾。Reig らはこの原因として免疫修飾作用のない DAAs の治療により HCV が排除されたため宿主の免疫能が低下したためであると推測している。イタリアの Conti らは、59 例の HCC 治療歴のある肝硬変例におけ

る DAAs 治療後 24 週の肝癌再発率は 28.8%であったと報告し、とくに肝硬度(Liver stiffness: LS)が 21.5kPa 超の症例で有意に高率であったことを示した⁵⁵⁾。また、米国の Yang らは HCC における肝移植例を検討し、治療前に DAAs 治療を受けていた症例の癌再発率は 27.7%と、DAAs 治療を受けていなかった症例の 9.5%に対して極めて高率であったことを報告した⁵⁶⁾。一方、イタリアの Camma らが前述の Reig らと同一のデータについて肝癌根治時点を観察開始の起点として再解析したところ、6か月および 12 か月の肝癌再発率はそれぞれ 7%、13%となり通常より高い再発率ではなかったと述べている⁵⁷⁾。また、フランスの 3 つの前向きコホートの後ろ向き統合解析では肝癌根治後に DAAs を投与した C 型慢性肝炎患者 189 例と肝硬変患者 13 例を、DAAs を投与しなかったそれぞれ 78 例と 66 例と比較し、DAAs 投与の有無による肝癌再発率には差はなかったことが示されている⁵⁸⁾。Petta らは、既報例の後ろ向き統合解析により、IFN フリー-DAAs 治療例と IFN ベース治療例、および抗ウイルス療法未施行例における肝癌再発率を比較検討し、IFN フリー-DAAs 治療後の肝癌再発率は IFN ベース治療例と同等であり、抗ウイルス療法未施行例の肝癌再発率より有意に低率であったことを示した⁵⁹⁾。しかし、いずれの研究も症例数が少なく観察期間も十分でないうえ、control study ではないという問題点があった。とくに、肝癌根治後の肝癌再発率は、腫瘍径・腫瘍個数などの腫瘍因子の他、それまでの肝癌治療歴や治療法に大きく影響されるため、IFN フリー-DAAs 治療後の肝癌再発抑制効果を従来の IFN ベース治療と比較する際には、これらの背景因子を補正して検討する必要がある。実際 Cabibbo らのメタアナリシスでは、研究間の heterogeneity が結果に大きく影響しており、肝細胞癌根治後の再発率と生存率は多様であることが指摘されている⁶⁰⁾。

わが国では、Nagata らはミラノ基準内の初発肝癌に対して肝切除またはラジオ波焼灼術により根治が得られた症例のみを対象として、肝癌根治後に IFN フリー-DAAs 治療を施行した症例と、IFN ベース治療を施行した症例において、傾向スコアを用いて年齢、性別、Fib-4 index をマッチさせた 2 群間で比較したところ、IFN フリー-DAAs 治療と IFN ベース治療の間に肝癌再発率に差はないことを示した¹⁹⁾。Ikeda らは、HCC 根治後に DAAs 治療を施行した 177 例のうち、肝切除またはラジオ波焼灼術で根治した肝細胞癌初発例(n = 89)について、年齢、性別、BCLC ステージをマッチさせた抗ウイルス療法未施行のコントロール群と比較したところ、HCC 根治後 DAAs 治療施行群では有意に再発率が低いことを示した(HR = 0.353)⁶¹⁾。その後、わが国からも同様の検討が相次いでなされているが、それらによると IFN フリー-DAAs 治療後の肝癌再発率は IFN ベース治療後と同等であるとする報告が多い^{62, 63)}。最近、Nishibatake-Kinoshita らはラジオ波焼灼療法で HCC を根治後に抗ウイルス療法を施行した DAAs 治療群 147 例と IFN 治療群 156 例とを解析し、1 年・2 年の累積再発率はそれぞれ 39%・60%および 39%・61%と差はなく、再発時の腫瘍個数や主要脈管侵襲・肝癌転移率にも差はなかったことを示し、AFP L3 分画高値、複数回の HCC 治療歴、HCC 治療から抗ウイルス療法までの期間が短いことがリスク因子であることを示している⁶⁴⁾。

また systematic review も行われており(41 報: *de novo* 肝発癌 26 報、肝癌再発 17 報、n = 13,375)、それによると IFN フリー治療と IFN ベース治療とでは、*de novo* 肝発癌率と肝癌再発率の双方において差がないことが示された⁶⁵⁾。さらに肝癌根治後の DAAs 治療の予後を検討した 10 報のメタアナリシスでは、全生存(n = 1,519)および無再発生存(n = 1,241)とも SVR 例で良好であることが示された(それぞれ HR

= 0.18、HR = 0.50)⁵⁴⁾。この様に、現在のところ肝癌根治後の IFN フリーDAA 治療が肝癌再発を促進させているという懸念は少ないと考えられ、むしろ SVR による肝癌再発の抑制や生命予後の改善を示すものが多いため、肝癌根治後であっても適用があれば抗ウイルス療法を積極的に考慮した方が良いと考えられる。しかし一方で、DAA 治療後に予想外に進展した状態での再発を経験したとする報告も散見され、抗ウイルス療法後の肝癌再発に関するスクリーニングはこれまで通り厳重に行う必要がある。今後肝内転移や *de novo* 再発をより厳密に区別した検討や、再発様式や再発時の分化度など生物学的悪性度を加味した詳細な検討とさらなるエビデンスの集積が求められる。

【Recommendation】

- 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 (レベル 1b、グレード A)。
- 肝癌根治後の IFN フリーDAA 治療によって HCV が排除された場合、IFN 治療と同程度の肝癌再発抑制効果が得られるとする報告が増加している (レベル 2b、グレード B)

1-6. SVR 後肝発癌のリスク因子

抗ウイルス療法により SVR が得られると肝発癌は抑制されるが、SVR 後も肝発癌リスクは完全には消失せず、SVR 後の 5 年・10 年の発癌率は、それぞれ 2.3~8.8%、3.1~11.1%と報告されている⁶⁶⁾。これら SVR 後の発癌は、SVR 後 5 年以降も観察されており、海外における多施設前向き研究でも SVR 後 7 年以上経ってからの発癌例が 50%を占めたと報告されている⁶⁷⁾。これらのことは C 型肝炎患者ではウイルスが排除されても健常者に比し発癌リスクの高い状態が長期間残存することを示唆するものであり、そのリスク因子の同定は重要である。

これまで SVR 後の発癌リスク因子については、近年わが国を中心にエビデンスが集積されてきた^{7, 8, 19, 68-101)}(表1)。現在のところ、最も明確なリスク因子は肝線維化であり、Morgan らのメタ解析でも全患者における SVR 後の発癌率が 1.5%であったのに対して、線維化進展例だけで検討すると 4.2%と高率であった³⁷⁾。このほか複数の観察研究から種々のリスク因子が報告されており(表1)、とくに高齢、男性、飲酒、肝脂肪化、糖尿病などが重要である。

表1 SVR 後における新規(*de novo*)発癌のリスク因子

著者・文献	SVR 例数	治療法	観察期間(年)	リスク因子	ハザード比
Yoshida et al. Ann Intern Med 1999 ⁷⁾	789	IFN	4.3	肝線維化	
Makiyama et al. Cancer 2004 ⁸⁵⁾	1,197	IFN	5.9	年齢 ≥ 50 歳	7.4
				男性	5.9
				肝線維化 ≥ F3	2.3
Ikeda et al. J Gastroenterol 2005 ⁸²⁾	1,056	IFN	4.7	年齢 ≥ 60 歳	3.1
				AST > 100 U/L	3.1
				血小板 < 15 万/μL	2.8

Tokita et al. J Gastroenterol Hepatol 2005 ⁹⁵⁾	126	IFN	5.5	年齢 \geq 65歳、肝線維化 \geq F3、アルコール \geq 27 g/日	
Tanaka et al. W J Gastroenterol 2007 ⁹⁴⁾	266	IFN	9.9	年齢 \geq 55歳、肝線維化 \geq F3、肝 脂肪化 \geq Grade 2	
Asahina et al. Hepatology 2010 ⁸⁾	686	IFN	7.5	年齢(10歳ごと)	2.7
				男性	4.1
				肝線維化 \geq F3	2.6
				肝脂肪化 \geq 10%	5.6
Akuta et al. J Med Virol 2011 ⁶⁸⁾	1,273	IFN	1.1	年齢 \geq 55歳	3.1
				肝線維化 \geq F3	9.0
				コア70変異(ゲノタイプ1b)	10.5
Hung et al. Intern J Cancer 2011 ⁸⁰⁾	1,027	IFN	4.3	糖尿病	
Chang et al. J Antimicrob Chemother 2012 ⁷³⁾	871	IFN	3.4	年齢 \geq 60歳	3.8
				肝線維化 \geq F3	4.0
				血小板 $<$ 15万/ μ L	2.8
				治療後AFP \geq 20 ng/mL	3.2
Arase et al. Hepatology 2013 ⁷⁰⁾	1,900	IFN	8.1	年齢(10歳ごと)	2.6
				男性	3.4
				アルコール	2.7
				2型糖尿病	4.8
Asahina et al. Hepatology 2013 ⁷¹⁾	913	IFN	6.1	年齢(10歳ごと)	2.2
				男性	2.7
				肝線維化 \geq F3	2.3
				肝脂肪化 \geq 10%	2.3
				アルブミン(1 g/dLごと)	0.4
				治療後ALT (40 U/Lごと)	1.8
				治療後AFP (10 ng/mLごと)	1.1
Oze et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 ⁹⁰⁾	1,425	IFN	3.3	年齢 \geq 65歳	5.8
				治療後AFP \geq 5 ng/mL	8.1
Yamashita et al. J Gastroenterol 2014 ⁹⁹⁾	562	IFN	4.8	年齢 \geq 50歳	4.1
				肝線維化 \geq F2	10.7
				アルコール \geq 30 g/日	3.9
				治療後AFP \geq 8 ng/mL	2.6
Huang et al. J Hepatol 2014 ⁷⁹⁾	642	IFN	4.4	年齢 \geq 65歳	4.2
				肝線維化 \geq F2	3.7
				γ GTP \geq 75 U/L	5.8
Toyoda et al. J Gastroenterol Hepatol 2015 ⁹⁶⁾	522	IFN	7.2	糖尿病	2.1
				Fib-4 index	1.7
Chang et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015 ⁷⁴⁾	801	IFN	5.0	年齢 \geq 60歳	3.8
				肝線維化 \geq F3	2.2
				血小板 $<$ 15万/ μ L	2.7
				治療後AFP \geq 20 ng/mL	2.8
Sasaki et al. PLoS One 2015 ⁹¹⁾	238	IFN	9.1	年齢 \geq 60歳	5.4
				男性	4.7
				血小板 $<$ 15万/ μ L	4.7
				WFA+M2BP \geq 2.0COI	5.7

El-Serag et al. Hepatology 2016 ⁷⁵⁾	10,738	IFN	2.8	肝硬変 年齢 \geq 65歳 糖尿病 アルコール摂取 Genotype 3	6.7 4.5 1.9 1.7 1.6
Wang et al. Liver Int 2016 ⁹⁷⁾	376	IFN	7.6	F3/F4 糖尿病 LSM $>$ 12kPa	12.38(OR) 2.80(OR) 1.01(OR)
Hedenstiema et al. Clin Infect Dis 2016 ⁷⁷⁾	399	IFN	7.8	糖尿病 肝硬変 血清アルブミン $<$ 3.5 g/dL	6.3 7.9 6.2
Nagata et al. J Hepatol 2017 ¹⁹⁾	1,355	IFN/DAAAs	3.8	治療後 AFP (10 ng/mL ごと) 治療後 WFA ⁺ M2BP (1 COI ごと)	1.1 1.8
Janjua et al. J Hepatol 2017 ⁸⁴⁾	4,663	IFN	5.6	肝硬変 年齢 \geq 50歳 男性	3.2 4.4 3.3
Tada et al. Hepatol Res 2017 ⁹³⁾	571	IFN	9.0	年齢 \geq 55歳 男性 治療後血小板 $<$ 13万/ μ L 治療後 AFP \geq 5 ng/mL	3.6 7.6 3.9 3.6
Sato et al. Int J Mol Sci 2017 ⁹²⁾	355	IFN	2.9	WFA ⁺ M2BP \geq 2.80 COI Fib-4 index \geq 3.7	15.2 5.6
Matsuura et al. Gastroenterology 2017 ⁸⁶⁾	941	IFN	5.9	TLL1 AT または TT	1.8
Ogata et al. Oncology 2017 ⁸⁷⁾	1,065	DAAAs	1.3	アルブミン \leq 3.8 g/dL AFP $>$ 5 ng/mL	4.0 12.6
Ogawa et al. Aliment Pharmacol Ther 2018 ⁸⁸⁾	1,523	DAAAs	1.4	治療後 AFP (1 ng/mL ごと) 肝硬変	1.2 3.7
Hamada et al. PLoS One 2018 ⁷⁶⁾	196	IFN/DAAAs	2.2	年齢 \geq 75歳 AFP \geq 6 ng/mL SWE \geq 11kPa	35.2 40.3 28.7
Yasuda et al. J Gastroenterol Hepatol 2018 ¹⁰⁰⁾	475	IFN	6.1	年齢 \geq 60歳 γ GTP \geq 50 U/L ISDR 変異数 \geq 3	3.2 8.4 3.2

Huang et al. J Gastroenterol Hepatol 2018 ⁷⁸⁾	42	IFN	3.9	血清 MICA (1 log pg/mL ごと)	2.3
Calvaruso V et al. Gastroenterology 2018 ⁷²⁾	2,140	DAAAs	1.2	アルブミン < 3.5 g/dL 血小板 < 12 万/μL	1.77 3.89
Yasui et al. Hepatol Res 2018 ¹⁰¹⁾	518	DAAAs	0.98	WFA*M2BP ≥ 1.75COI	6.0
Ioannou et al. J Hepatol 2018 ⁸³⁾	45,810	IFN/DAAAs	2.5	肝硬変 年齢 > 56-60 歳 " > 60-64 歳 " > 64-67 歳 " > 67 歳 血小板 > 12.3-16.7/μL " > 8.7-12.3/μL " > 6.1-8.7/μL " ≤ 6.1/μL アルブミン > 3.3-3.7 g/dL " > 2.9-3.3 g/dL " > 2.9 g/dL AST/√ALT 6.5-8.49 " 8.49-11.01 " 11.01-13.9 非肝硬変 年齢 > 56-60 歳 " > 60-64 歳 " > 64-67 歳 " > 67 歳 Genotype 3 血小板 > 6.1-8.7/μL " ≤ 6.1 アルブミン > 2.9 g/dL AST/√ALT 8.49-11.01 " 11.01-13.9 " > 13.9	1.6 2.0 2.4 2.6 1.1 1.4 2.1 2.4 1.7 2.6 2.2 1.4 1.5 1.5 1.8 2.7 2.5 2.6 1.8 2.0 2.4 2.4 2.1 4.3 4.2
Ooka et al. Hepatol Int 2018 ⁸⁹⁾	769	DAAAs	1.5	異型結節の存在	26.0
Watanabe et al. Hepatol Res 2018 ⁹⁸⁾	1,174	DAAAs	1.5	治療後 Fib-4 index (1 ごと) 治療後 AFP (1ng/mL ごと) 男性 アルブミン (1g/dL ごと)	1.1 1.1 2.5 0.2
Akuta et al. J Clin Microbiol 2018 ⁶⁹⁾	1,922	DAAAs	2.4	治療前 WFA*M2BP ≥ 2.5 COI GT1b Core70 野生 (対 GT2) GT1b Core70 変異 (対 GT2) 治療後 24 週 AFP ≥ 5ng/mL 治療後 24 週 WFA*M2BP ≥ 1 COI	3.6 10.5 19.7 3.4 5.0

Iio et al. J Gastroenterol 2018 ⁸¹⁾	1,029	DAA	2.0	AFP > 4.6 ng/mL Fib-4 index > 2.67 TLL1 AT または TT	3.9 2.8 3.2
Yamada et al. Hepatol Res 2019 ¹⁰²⁾	2,021	IFN	4.1	早期(4年以内)発癌 年齢 ≥ 65 歳 糖尿病 ビリルビン ≥ 0.8mg/dL 治療後 AFP ≥ 5ng/mL 後期(4年以降)発癌 糖尿病	11.1 5.8 5.6 3.5 3.5 9.0

また最近では、SVR 後の発癌を予測する抗ウイルス療法後のバイオマーカーに関する報告もなされており、Asahina ら ⁷¹⁾ や Oze ら ⁹⁰⁾ は、IFN 治療において、上述の治療前因子に加え、治療後因子が肝発癌に関与することを報告した。すなわち、以前から知られていた治療後 ALT 高値のみならず、治療後 AFP 高値が発癌の高リスクであり、発癌予測における重要なサロゲートマーカーであるとしている。また、IFN 治療後 24 週時点での Fib-4 index や、WFA*M2BP(M2BPGi)の有用性も指摘されている ^{19, 69, 90)}。一方、最近 Yamada らは Peg-IFN+RBV で SVR となった 2,021 例の経時的検討から(平均観察期間 4.1 年)、年発癌率は治療後 3 年目がピークで 0.74%、その後 4 年目が 0.54%、5 年目が 0.40%と徐々に低下し、抗ウイルス療法後 4 年以内の発癌リスクには年齢、糖尿病の有無、ビリルビン値、治療後 AFP 値が有意であったが、4 年以降の発癌には糖尿病の有無のみが有意であったことを報告している ¹⁰²⁾。これらのデータは、肝発癌要因は抗ウイルス療法後の期間により変化し、抗ウイルス療法後のマネジメントには長期的な生活習慣病の管理が重要であることを示すものである。今後、治療後の期間を加味したさらなるリスク因子の同定が望まれ、それらに基づく経時的なリスク評価と管理を症例毎に行うことが診療上重要である。

現在のところ、SVR 後における肝臓スクリーニングの効果的な方法とその有用性を前向きに直接検討した報告はない。また、費用対効果も不明である。しかし、わが国における SVR 症例 562 例からなるコホートを解析した後ろ向き研究では、定期的肝臓スクリーニング(腹部超音波を少なくとも 6 か月ごと)を受けていた症例の 5 年生存率が 93%であったのに対して、受けていない症例では 60%と予後不良であった ⁹⁹⁾。したがって、SVR 後であっても、高齢、男性、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いて、定期的な肝臓に対するスクリーニングを継続すべきである。とくに、近年の標準抗ウイルス療法である IFN フリー DAA 治療により SVR が達成された患者と従来の IFN ベース治療により SVR が得られた患者とでは、その背景が大きく異なり、IFN フリー-DAA 治療による SVR 患者は有意に高齢で線維化進展例が多いなど肝発癌リスクが高い ¹⁰³⁾。したがって、IFN フリー-DAA 治療による HCV 排除後は、従来に比しさらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要であり、とくに高発癌リスクである高齢者や線維化進展例、およびアルコール摂取者やメタボリック症候群を有する症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。

また、肝臓根治後に IFN フリー-DAA 治療を行った場合の肝臓再発は、腫瘍個数や腫瘍径などの腫

表2 肝癌治療後の IFN フリー DAA 治療における肝癌再発リスク因子

著者・文献	例数	観察期間(年)	リスク因子	ハザード比
Ikeda et al. Dig Dis Sci 2017 ⁷⁴⁾	177	1.7	DAA 治療	0.4
			多発 HCC	2.2
			AFP > 40 ng/mL	1.8
			PT < 80%	2.2
Cabibbo et al. Aliment Pharmacol Ther 2017 ⁷⁴⁾	143	0.7	腫瘍径 > 2.5cm	2.7
			複数回 HCC 治療歴	2.2
Nagata et al. J Hepatol 2017 ⁷⁴⁾	110	7.5	治療後 AFP (10 ng/mL ごと)	1.6
			治療後 WFA ⁺ M2BP (1 COI ごと)	1.9
Ogawa et al. Aliment Pharmacol Ther 2018 ⁷⁴⁾	152	1.4	肝硬変	3.2
			HCC 治療から DAA までの期間 < 1 年	3.3
			腫瘍個数 ≥ 2 個	2.3
			非根治治療 (TACE、放射線)	2.3
Yasui et al. Hepatol Res 2018 ⁷⁴⁾	49	1.5	AFP ≥ 6 ng/mL	3.1
Mashiba et al. PLoS One 2018 ⁷⁴⁾	368		AFP ≥ 9 ng/mL	2.2
			HCC 治療から DAA までの期間 (1 日ごと)	1.0
			HCC 治療回数 ≥ 2 回	1.6
Ooka et al. Liver Int 2018 ⁷⁴⁾	95	1.5	異型結節の存在	26.0 (OR)
Shinkawa et al. Ann Gastroenterol Surg 2018 ⁷⁴⁾	59		BMI ≥ 25kg/m ²	2.8
Nishibatake-Kinoshita J Hepatol 2019 ⁷⁴⁾	147	1.8	腫瘍個数 2 個	1.5
			" " ≥ 3 個	1.9
			HCC 治療から DAA までの期間 > 2 年	0.5

瘍因子、再発回数、異型結節の有無、肝癌治療法、肝癌治療から DAA 治療までの期間に大きく影響される(表 2)。したがって、肝癌既往例においてはこれらのリスク要因に応じて厳重な肝癌再発のスクリーニングを行うべきである。一方、ミラノ基準内初発例の根治例に限った検討では、de novo 発癌と同様に治療後の WFA⁺M2BP や AFP の有用性が示されており¹⁹⁾、これらのバイオマーカーも肝癌再発スクリーニングの参考になる。

DAA 治療後における発癌メカニズムの詳細は未だ明らかではない。長期間におよぶ HCV 持続感染に

よるゲノム異常の蓄積や肝線維化および細胞機能障害は HCV 排除後も残存する。また DAAs 治療により免疫学的要因は大きく変化し、例えば、1) 内因性 IFN の抑制¹⁰⁴⁾、2) NK 細胞活性化の抑制¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾、3) 制御性 T 細胞による免疫抑制状態の持続¹⁰⁸⁾、4) 血管新生に関わる VEGF や ANGPT2 の上昇^{110, 111)}等が示されている。DAAs 治療により免疫細胞の rebalance やサイトカインプロファイルの imbalance¹¹²⁾、および血管新生要因の変化が起こり、年余にわたる HCV 持続感染状態から極めて短期間で免疫学的再構成が生じ、傷害を受けていた肝臓の免疫学的環境が大きく変化することが DAAs 治療後の発癌に関与している可能性がある。今後 DAAs 治療後のさらなる発癌メカニズムの解明と、それらに基づくバイオマーカーの探索が重要と考えられる。

【Recommendation】

- 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(レベル 1b)。
- 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(レベル 2b、グレード B)。

2. IFN

2-1. C 型肝炎治療に用いられてきた IFN の種類

C 型肝炎の治療薬として臨床応用に至ったのは I 型 IFN であり、これには IFN α と IFN β がある。通常型(非修飾型)の IFN は不安定で血中半減期は 3~8 時間と短いため¹¹³⁾、少なくとも週 3 回の投与を必要とし、また 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来しやすかった。これに対して、IFN を PEG 化すると体内での薬物動態が安定化し、週 1 回の投与で治療域の血中濃度が維持される¹¹⁴⁾。PEG 化 IFN には、IFN α -2a に 40 kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFN α -2a と、IFN α -2b に 12 kD の 1 本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFN α -2b があり、前者は固定容量の 180 μ g/週が、後者は 1.5 μ g/kg/週が標準投与量である。Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b の治療効果・副作用における相違についてはほぼ同等と考えられており¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾。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。IFN フリー治療が第一選択となるまでは、IFN ベース治療の基盤として主に PEG-IFN α がリバビリンおよび DAA であるプロテアーゼ阻害薬と併用されてきたが、2019 年 3 月現在 PEG-IFN と併用可能な DAA はもはや発売されていない。

IFN β は、天然型の非 PEG 化製剤のみが使用可能であり、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。IFN β は、副作用のプロファイルが IFN α とは異なり、血小板の低下が軽微であり¹¹⁹⁾、うつなどの副作用に対する忍容性が高い¹²⁰⁻¹²²⁾。

2-2. IFN の作用機序と治療上の特質

I 型 IFN が標的細胞膜上の I 型 IFN 受容体に結合すると、チロシン型蛋白質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。それによって種々の抗ウイルス遺伝子・免疫調節遺伝子で構成される IFN 誘導遺伝子(IFN-stimulated genes; ISGs)群が誘導・増強され、抗ウイルス効果が発揮されると考えられている¹²³⁻¹²⁵⁾。このように IFN の抗ウイルス効果は、主に宿主の反応を介するため、IFN ベース治療の効果は IFN の応答性を規定する IL28B 遺伝子近傍の 1 遺伝子多型 (SNP)や、年齢、性別、および肝線維化などの宿主因子に強く影響される¹²⁶⁻¹²⁹⁾。一方、IFN は HCV ゲノタイプ、コア 70/91 番のアミノ酸変異、NS5A 領域の interferon sensitivity determining region (ISDR)や interferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR)のアミノ酸変異などのウイルス側因子により抗ウイルス効果が異なるが¹³⁰⁻¹³³⁾、DAA に対する薬剤耐性変異ウイルスに対しては野生型とほぼ同等の抗ウイルス活性を有する。したがって、IFN に対する反応良好例では、シメプレビルを併用した場合の NS3 領域の Q80K 変異を除けば、併用する DAA に対する薬剤耐性変異ウイルスが治療前に存在しても、存在しない症例と同等の成績が得られることが IFN ベース治療の利点である¹³⁴⁾。また IFN の薬理効果は多彩であり、特に宿主の自然免疫および獲得免疫を介した抗腫瘍作用も有する点は DAA にはない大きな特徴である³⁹⁾。

2-3. 安全性

IFN に関連した副作用はほぼすべ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、消炎解熱鎮痛薬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、1,000/ μ L 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¹³⁵⁾。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、うつ既往や治療前に精神症状がある症例で起こりやすい¹³⁶⁾。精神症状は、うつ特異的症狀とうつに関連した自律神経症状に分けられ¹³⁷⁻¹³⁹⁾、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疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫疾患合併例では 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。乾性咳嗽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。

3. 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¹⁴⁰⁾。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¹⁴¹⁾。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¹⁴²⁻¹⁴⁴。しかし、IFN α -2b とリバビリンの併用投与は、IFN α -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¹⁴⁵。

発売当時、リバビリンは PEG 化 IFN 製剤である Peg-IFN α -2a または Peg-IFN α -2b との併用で用いられていた。Peg-IFN・リバビリン併用では Peg-IFN 単独と比べ、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^{146, 147}。現在、国内では Peg-IFN 製剤の他に、通常型 IFN である IFN α -2b、IFN β との併用が可能である。また 2015 年 3 月には、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎・肝硬変に対して、NS5B ポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルとの併用が承認された。C 型慢性肝炎に対するリバビリンの 1 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^{148, 149}。

3-1. 治療成績

Peg-IFN+リバビリン併用治療の有効性は 2 つの国内第 3 相試験で報告されている^{150, 151}。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-IFN α -2b+リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 48%(121/254)であり、Peg-IFN α -2a+リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 59%(57/96)である^{151, 152}。一方、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量症例以外では、Peg-IFN α -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¹⁵³。

なお、ゲノタイプ 2 型症例に対するソホスブビル+リバビリン併用の成績は「ソホスブビル+リバビリン併用治療」の項で、また前治療歴を有する C 型慢性肝炎・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+リバビリンの成績は「ソホスブビル/ベルパタスビル+リバビリン」の項で詳述する。

3-2. 安全性

リバビリンは 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。内服後 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/分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-IFN α -2b・リバビリン併用治療の国内試験では、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/ μ L あるいは血小板数 12 万/ μ L 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¹⁵⁴。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¹⁵⁵⁾。なお、国内試験の成績では、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¹⁵¹⁾。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・リバビリン併用治療中の高度貧血に20番染色体上のinosinotriphosphatase (ITPA)遺伝子とその近傍のSNP(rs7270101, rs1127354)が関与することが明らかにされている^{156, 157)}。ITPA遺伝子多型(rs1127354)のCCゲノタイプ(メジャー型)ではCA+AAゲノタイプに比較し、治療開始後のHb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¹⁵⁵⁾。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、掻痒感、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。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患者、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か月間の避妊を指示する必要がある。

【Recommendation】

- 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(レベル1b、グレードA)。
- Peg-IFN・リバビリン併用治療中の高度貧血にinosinotriphosphatase (ITPA)遺伝子のSNP(rs7270101, rs1127354)が関与する(レベル2b)。
- リバビリンの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/分以下の症例では禁忌、透析中の腎不全患者には原則禁忌となっている(レベル1b、グレードA)。
- 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患者、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(レベル1b、グレードA)。

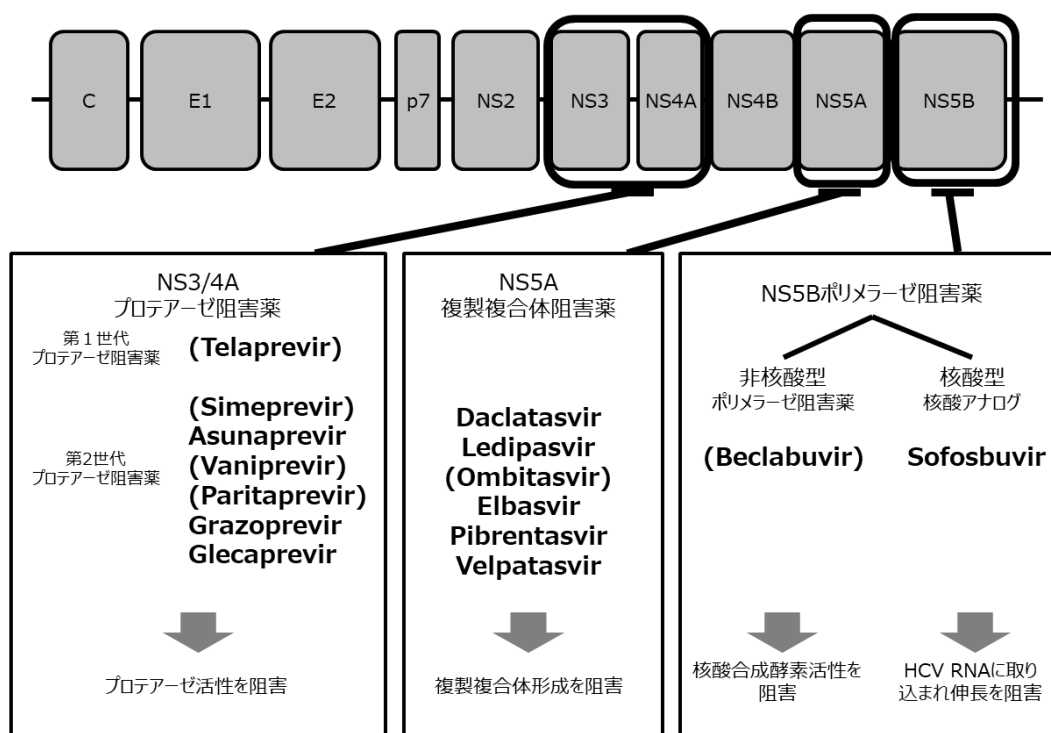
4. 直接型抗ウイルス薬(DAA)

C型肝炎ウイルスのプラス1本鎖RNAゲノムは約9,600塩基対であり、このうちウイルス粒子に取り込まれない非構造領域は、NS2~NS5Bに分けられている。現在、DAAの標的となっているのはこのうちNS3/4A、NS5A、NS5B領域であり、それぞれプロテアーゼ活性、ウイルスゲノム複製複合体形成機能、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性を有している。

2019年3月まで、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬としてはテラプレビル、シメプレビル、アスナプレビル、バ

ニブプレビル、パリタプレビル、グラゾプレビル、グレカプレビルの7種、NS5A複製複合体阻害薬としてはダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビル、エルバスビル、ピブレンタスビル、ベルパタスビルの6種、さらにNS5Bポリメラーゼ阻害薬として核酸型のソホスブビル、非核酸型のベクラブビルが認可された。このうち、バニプレビル、テラプレビル、シメプレビル、パリタプレビル・オムビタスビル、アスナプレビル・ダクラタスビル・ベクラブビルの製造販売は中止され、これら以外の薬剤が日常臨床に用いられている(図1)。

図1 DAAの分類と作用機序
(カッコ内は製造販売が中止された薬剤)



4-1. IFN ベース DAA

4-1-1. 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¹⁵⁸⁾。プロテアーゼ阻害薬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¹⁵⁹⁾。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、2011年9月日本で薬事承認されたが、国内第3相試験の段階ですでに重篤な皮膚症状と貧血がみられたことに加え、市販後新たに腎機能障害の出現が問題となった。第2世代プロテアーゼ阻害薬およびIFNフリーDAAが発売されたこともあり、現在製造販売が中止されるに至っている。

4-1-2. 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薬は、分子構造の違いにより2群に分けられる。1つは分枝のない直鎖状構造(linear)をとる薬剤であり、もう1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¹⁶⁰⁾。テラプレビルが直鎖状の第1世代プロテアーゼ阻害薬であるのに対し、シメプレビルは初期のプロテアーゼ阻害薬の最適化過程で発見された大環状の第2世代プロテアーゼ阻害薬である¹⁶¹⁾。シメプレビルはゲノタイプ1型・高ウイルス量(5.0 Log IU/mL以上)のC型慢性肝炎に対するPeg-IFNとリバビリンとの併用治療として2013年9月薬事承認されたが、2019年3月に販売が中止された。これにより、IFNベース治療としてIFNと併用されるDAAはすべて販売が中止された。

4-1-3. バニプレビル(vaniprevir)

2014年9月、テラプレビル、シメプレビル、アスナプレビルに続く第4のプロテアーゼ阻害薬として、バニプレビルが承認された。バニプレビルはシメプレビル同様、大環状構造をもち、第2世代プロテアーゼ阻害薬に分類される薬剤であり、ゲノタイプ1型、ことに1b型のHCVに対して強い抗ウイルス活性をもつことがin vitroにおいて示されている¹⁶²⁾。バニプレビルはゲノタイプ1型のC型慢性肝炎に対してPeg-IFN α -2b+リバビリンと併用投与し、成人にはバニプレビルとして1回300mgを1日2回経口投与する¹⁶³⁾。バニプレビルは現在製造販売が中止されている。

4-2. IFNフリーDAA

4-2-1. ダクラタスビル(daclatasvir)・アスナプレビル(asunaprevir)

4-2-1-1. ダクラタスビル

ダクラタスビルは最初に開発され臨床応用されたNS5A複製複合体阻害薬である¹⁶⁴⁾。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治療の効果に関するISDR(aa2209~2248)やIFN+リバビリン治療の効果に関する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複製複合体阻害薬は低分子阻害薬であり、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複製複合体阻害薬であり、ピコモル(pmol)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。¹⁶⁴⁾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。

4-2-1-2. 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薬である¹⁶⁵⁾。HCVの非構造蛋白領域NS3/4Aがコードする蛋白は、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~NS5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。プロテアーゼ阻害薬は、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2世代のプロテアーゼ阻害薬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に対する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。

4-2-1-3. ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療

わが国において、まず、IFNを含む治療に不適格である未治療あるいは不耐容の患者、ならびにIFNを含む治療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治療の試験が行われ、その結果を受けて2014年7月、IFN不適格・不耐容例、前治療無効例に対してわが国初のIFNフリー抗ウイルス治療として薬事承認された。続いて初回治療例、前治療再燃例に対する試験が行われ、その結果を受けて2015年3月には保険適用制限が撤廃され、ゲノタイプ1型慢性肝炎・代償性肝硬変症例すべてに対する使用が承認された。

4-2-1-3-1. 国内第3相試験における治療成績

4-2-1-3-2-1. IFN不適格未治療例、不耐容例、前治療無効例

他のDAAと同様、アスナプレビルとダクラタスビルは、いずれも単剤での効果は十分でないため2剤併用治療が行われる。わが国でIFNを含む治療に不適格の未治療あるいは不耐容の患者、ならびにIFNを含む治療で無効となった患者に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の第3相試験が

表2 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変(IFN不適格・不耐容例、前治療無効例)に対するダクラタスビル+アスナプレビル国内第3相試験:患者背景²⁹⁾

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

行われた²⁹⁾。対象症例の背景は表 2 の通りであった。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。

全症例の SVR24 率は 84.7%(188/222 例)であり、前治療無効例群、IFN(+リバビリン)治療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 例)、87.4%(118/135 例)、代償性肝硬変症例では 90.9%(20/22 例)であった(図 3)。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。

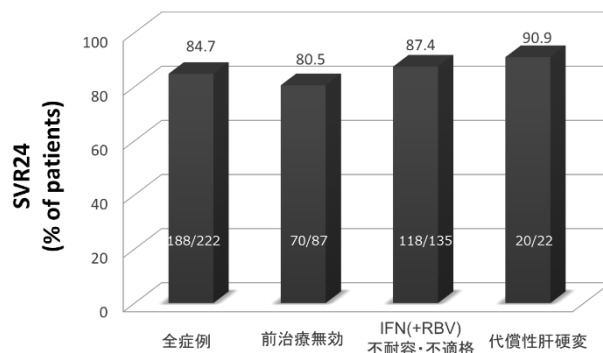


図3 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変(IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例)に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用の治療成績(SVR24) (国内第3相試験²⁹⁾)

治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は、前治療無効例群、IFN(+リバビリン)治療不耐容または不適格例群で、それぞれ 6 例(6.9%)、11 例(8.1%)であった。治療中にウイルス量再上昇を認めた症例(ウイルス学的ブレイクスルー)は前治療無効例群、IFN(+リバビリン)治療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】

- 前治療無効例および IFN(+リバビリン)治療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治療の国内第 3 相試験では、全症例の SVR24 は 84.7%であった(レベル 2b)。
- 前治療無効例、IFN(+リバビリン)治療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(レベル 2b)。

4-2-1-3-2-2. 初回治療例、前治療再燃例

初回治療例、前治療再燃例に対してもダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の第 3 相試験が行われた¹⁶⁶⁾。本試験は、初回治療例に対してはダクラタスビル+アスナプレビル併用治療とテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用治療の比較試験、前治療再燃例に対してはダクラタスビル+アスナプレビル併用治療のみというプロトコールで行われた。対象症例の背景は表 3 の通りで、初回治療例 119 例、前治療再燃例 22 例であった。初回治療例についてはテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用治療との比較試験として行われたため、年齢中央値は 57 歳と比較的若く、70 歳を超える症例は含まれていない。また、代償性肝硬変(Fibrotest score F4 症例)も全体の 6 例(5.0%)にとどまっている。

この試験における治療成績はおおむね良好であり、初回治療例におけるSVR12は89.1%(対照のテラプレビル治療群では62.2%)、前治療再燃例では95.5%であった(図4)。前治療無効例やIFN不適格・不耐容例に対する試験同様、治療成績において性別、年齢、治療開始時HCV RNA量、IL28B遺伝子多型などの背景因子による有意な差はみられなかった。

表3 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変(初回治療例、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国内第3相試験:患者背景¹⁶⁶⁾

	初回治療例	前治療再燃例
症例数	119	22
年齢、中央値[範囲]	57 [20~70]	65 [45~75]
性別、男性/女性	48/71	7/15
代償性肝硬変*1	6	1
IL28B 遺伝子多型 (rs12979860)		
CC	79	16
CT	38	3
TT	1	1
HCV RNA、中央値[SD]	6.84 [0.6]	7.01 [0.5]

*1 Fibrotest score F4 の症例。

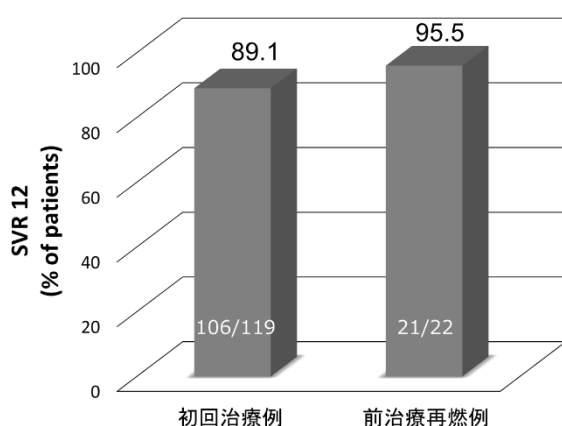


図4 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変(初回治療例、前治療再燃例)に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用の治療成績(SVR12)(国内第3相試験¹⁶⁶⁾)

4-2-1-3-3. 市販後における治療成績

市販後にダクラタスビル+アスナプレビル併用治療を施行した909例の成績が紹介されている¹⁶⁷⁾。これによれば、血中HCV RNA消失率は治療終了時93%(n=210)、治療終了後4週89%(n=190)、12週89%(n=116)と報告されており、国内第3相試験とほぼ同等の治療成績であった。一方、治療患者の年齢

をみると、65歳以下が37%、66～69歳が15%、70歳以上が48%と、国内第3相試験の対象患者よりも高齢にシフトしており、高齢者でも非高齢者と同等の治療成績が得られている。

4-2-1-4. 安全性

IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例を対象とした第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。²⁹⁾。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。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治療を行うべきではない。

なお、市販後に1例、肝不全による死亡例が報告されている。70歳代の代償性肝硬変症例に対してダクラタスビル+アスナプレビル併用治療を開始したところ、投与開始後43日目にAST 1,312 IU/L、ALT 1,083 IU/Lと著しい肝障害を来し、肝不全による死亡に至った¹⁶⁸⁾。このため、2015年7月にダクレインザとスンベプラの添付文書に「重要な基本的注意」として「肝予備能低下に伴う肝不全」に関する注意喚起が、および「重大な副作用」として「肝不全」が追記された。

【Recommendation】

- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の非代償性肝硬変を対象とした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(グレードD)。
- 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(グレードD)。

4-2-1-5. 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および乳癌耐性蛋白質の阻害作用、アスナプレビルはCYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1およびP糖蛋白質の阻害作用、CYP3A4の誘導作用を有する。資料2に記されたCYP3A4の誘導薬または阻害薬、OATPの阻害薬、治療域の狭いCYP2D6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(資料3参照)^{169, 170)}。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。

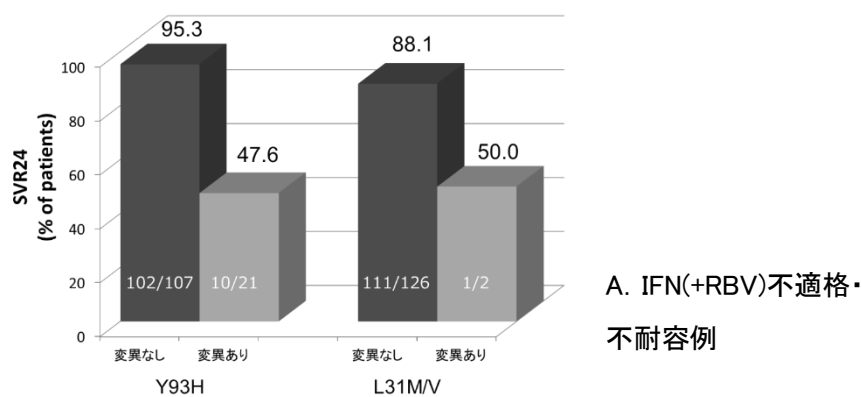
4-2-1-6. 薬剤耐性変異

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、プロテアーゼ阻害薬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)¹⁷¹⁾が、NS5A複製複合体阻害薬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)¹⁷²⁾が知られている¹⁷³⁾。HCVは塩基配列の多様性に極めて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(IFN不

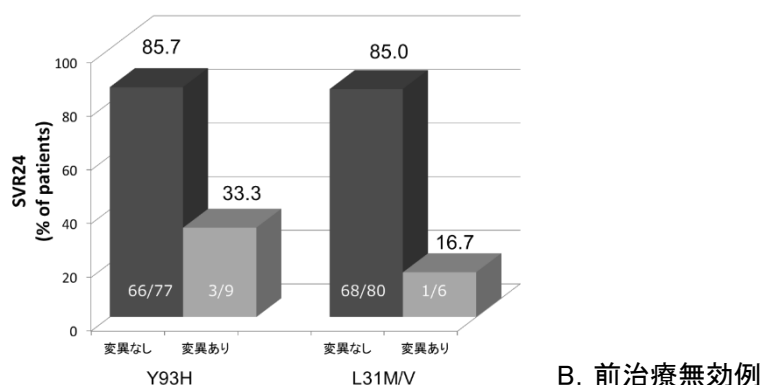
適格・不耐容例、前治療無効例対象)では、ダイレクトシーケンス法によって治療開始前に HCV 薬剤耐性変異を検索し得た 214 例中、治療前すでに Y93H 変異、L31M/V 変異を有する症例がそれぞれ 30 例(14.0%)、8 例(3.7%)存在した。治療前の NS5A 領域耐性変異有無別の治療成績を図 5A、B に示す。

IFN(+リバビリン)不適格・不耐容例では、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 5A)。一方、前治療無効例では治療前に Y93H 変異が存在しなかった症例での SVR は 85.7%(66/77例)であったのに対し、存在した症例では 33.3%(3/9 例)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 5 B)。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 例)、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 例)であった¹⁷⁴⁾。

図5 ゲノタイプ1型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変(IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例)に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用の治療成績(SVR24) : 治療前の NS5A 耐性変異の有無別¹⁷⁴⁾ * (* NS5A 耐性変異の検出にはダイレクトシーケンス法を用いた)



A. IFN(+RBV)不適格・不耐容例



B. 前治療無効例

また、初回治療例・前治療再燃例を対象とした第3相試験でも、治療前にNS5A領域の耐性変異を有するウイルスが存在すると治療成績が大きく低下することが明らかにされている。治療前にNS5A領域の変異が測定された129例のうち、ダイレクトシーケンス法によってY93H変異、L31I/M変異が存在した症例はそれぞれ18例(14.0%)、6例(4.7%)であり、両方ないしいずれか一方に変異が存在した症例は23例(17.8%)であった。全く耐性変異が存在しなかった106例では104例(98.1%)においてSVR12が達成された一方で、両方ないしいずれかに変異が存在した症例におけるSVR12達成は11例(47.8%)にとどまっていた(図6)。

さらに、ダクラタスビル+アスナプレビル併用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¹⁷⁵⁾。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、ブレイクスルーあるいは再燃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

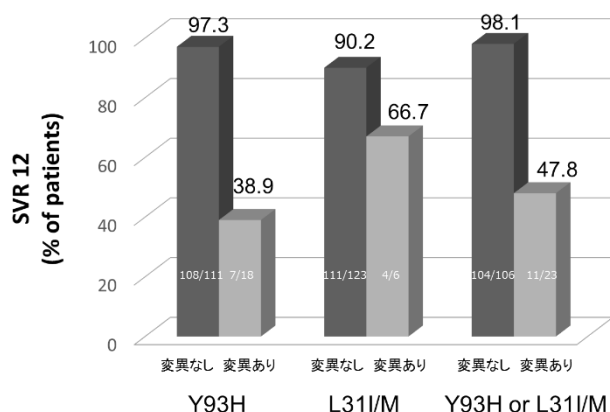


図6 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変(初回治療例、前治療再燃例)に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用の治療成績(SVR12)(国内第3相試験):治療前のNS5A耐性変異の有無別¹⁶⁶⁾*
(*NS5A耐性変異の検出にはダイレクトシーケンス法を用いた)

NS3の多剤耐性変異は77%に出現していた¹⁷⁴⁾。このようなNS5AとNS3の耐性変異のうち、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¹⁷⁵⁾。

市販後でも治療前に耐性変異が存在すると治療成績が不良であることは確認されている。前述の市販後成績の報告では、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療のSVR12に寄与する因子は、前治療がシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン以外であること、NS5A領域Y93H定量20%未満、HCV RNA 6.0 Log IU/mL未満、およびAFP 5 μg/L未満の4因子が有意な予測因子として抽出されている¹⁶⁷⁾。

in vitroの系において、Y93HとL31M/Vの両方を有するNS5A多重耐性変異ウイルスは、Y93HやL31M/Vを単独で有するウイルスに比し、NS5A複製複合体阻害薬に対してより高度の耐性を有しており、加えてさらに複製能の高い高度耐性株であるL31V-Q54H-Y93H変異株が出現することも報告されている(表4)。

NS5A 複製複合体阻害薬の治療歴のない症例において Y93H と L31M/V とを同時に検出することは 1%以下(ダイレクトシーケンス法)であり、NS5A 多重耐性変異は極めてまれであると想定される。しかし、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例では Y93H や L31M/V が高頻度に同時に検出されることより、NS5A 多重耐性変異も高頻度に存在すると考えられる¹⁷⁵⁾。こうした多重・多剤耐性変異ウイルスに対しては、2017 年 9 月に承認されたグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相試験で一定の有効性が示されている³¹⁾ものの、NS5A 領域 P32 欠失が存在する症例ではすべて治療不成功となっており、いまだ有効な治療法が存在しないことから、極力、多重・多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である。

表4 NS5A 領域各変異に対するダクラタスビルの耐性プロフィール¹⁷⁶⁾

Replicon*	Replication Level (%) Average (SD)	EC ₅₀ (ng/mL) Average (SD)†	Fold Resistance
WT	100	0.0019 (0.0007)	1
L31M	99 (23)	0.0062 (0.0014)	3
L31V	158 (54)	0.053 (0.015)	28
Q54H	83 (18)	0.0024 (0.0003)	1
Q54N	83 (29)	0.0027 (0.0006)	1
Y93H	27 (16)	0.046 (0.018)	24
L31M-Y93H	70 (68)	13.5 (12.2)	7,105
L31V-Y93H	50 (38)	28.1 (24.7)	14,789
Q54H-Y93H	22 (7)	0.018 (0.005)	9
L31V-Q54H-Y93H	189 (25)	36.1 (7.7)	19,000

【Recommendation】

- プロテアーゼ阻害薬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 複製複合体阻害薬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(レベル 2b)。
- IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例を対象とした国内第 3 相試験では、治療前におけるダイレクトシーケンス法を用いた検索により、L31M/V が全体の 3.7%、Y93H が 14.0%に存在した(レベル 2b)。
- IFN(+リバビリン)不適格・不耐容例では、治療前の Y93H 変異なし・変異ありの SVR 率はそれぞれ 95.3%・47.6%であった。一方前治療無効例では、治療前の Y93H 変異なし・変異ありの SVR 率は 85.7%・33.3%、L31M/V 変異なし・変異ありの SVR 率は 85.0%・16.7%であった(レベル 2b)。
- 初回治療例・前治療再燃例を対象とした第 3 相試験では、Y93/L31 に全く耐性変異が存在しなかった症例では 98.1%において SVR12 が達成された一方、両方ないしいずれかに変異が存在した症例における SVR12 率は 47.8%であった(レベル 2b)。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療前に耐性変異が存在すると治療成績が不良であることは市販後の成績でも確認されている(レベル 2b)。

- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例では、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。こうした多重・多剤耐性変異ウイルスに対しては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相試験で一定の有効性が示されているものの、NS5A 領域 P32 欠失が存在する症例ではすべて治療不成功となっており、いまだ有効な治療法が存在しないことから、極力、多重・多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要である(レベル 2b、グレード B)。

4-2-2. ソホスブビル (sofosbuvir)・リバビリン

C 型肝炎ウイルスの NS5B には、ウイルス複製に必須である RNA 依存性 RNA ポリメラーゼがコードされている。NS5B ポリメラーゼに対する DAA は大きく 2 群に分けられる。1 つは HCV RNA 複製の際にウイルス遺伝子に取り込まれる核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬、もう 1 つは NS5B ポリメラーゼ蛋白の酵素活性を阻害する非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬である。ソホスブビルは核酸型の NS5B ポリメラーゼ阻害薬であり、肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されると HCV RNA 複製の際にウイルス遺伝子に取り込まれ、RNA 伸長反応を止める chain terminator として作用する。ヒト DNA および RNA ポリメラーゼに対する阻害作用はない。ソホスブビルは多くの HCV ゲノタイプに対し抗ウイルス活性を有しており、in vitro のレプリコン細胞を用いたアッセイでは、ゲノタイプ 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a および 6a に対する 50%有効濃度 (EC₅₀ 値) はそれぞれ 0.04、0.11、0.05、0.015、0.05、0.04、0.015 および 0.014 μ mol/L であった。

ソホスブビルは米国および欧州をはじめとする諸外国の多くで承認販売されているが、日本国内ではまずゲノタイプ 2 型に対するソホスブビル+リバビリン併用による試験が行われ、この結果をもとに 2015 年 3 月、ゲノタイプ 2 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル+リバビリン併用治療が承認された。用法・用量はソホスブビル 400 mg を 1 日 1 回、リバビリンと併用し 12 週間経口投与する。重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) または透析を必要とする腎不全の患者に対しては投与禁忌である。リバビリンの投与量、副作用が発現したときの減量や中止は、リバビリンの添付文書に定められた基準を用いる。リバビリン製剤としてはコペガス、レバトールいずれの使用も承認されている。

4-2-2-1. 海外での成績 (表 5)

4-2-2-1-1. 初回治療例

初回治療例を対象とした ELECTRON 試験では、ソホスブビルを含む治療レジメンへの IFN やリバビリン併用の必要性を評価した。ゲノタイプ 2 型に対しては、ソホスブビル単剤 12 週 (10 例)、ソホスブビル+リバビリン併用 12 週 (10 例)、ソホスブビル+リバビリン併用 12 週に Peg-IFN を 4 週、8 週、12 週併用 (各 9 例、10 例、11 例) した 5 群が設定された。ソホスブビル単剤 12 週の SVR 率は 60%であったのに対し、

表5 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ブビル+リバビリン併用の
海外第3相試験治療成績

	対象患者	治療内容	SVR12 (%)	慢性肝炎/ 肝硬変	SVR12 (%)
FISSION ¹⁷⁷⁾	未治療	SOF+RBV, 12W (n=70)	97		
		Peg-IFN+RBV, 24W (n=67)	78		
POSITRON ¹⁷⁸⁾	IFN 不耐容・ 不適格・ 希望せず	SOF+RBV, 12W (n=109)	93	慢性肝炎 (n=92)	92
				代償性 肝硬変 (n=17)	94
		placebo (n=34)	0		
VALENCE ¹⁷⁹⁾	未治療	SOF+RBV, 12W (n=32)	97	慢性肝炎 (n=30)	97
				代償性 肝硬変 (n=2)	100
		placebo (n=18)	0		
	IFN を含む 前治療無効	SOF+RBV, 12W (n=41)	90	慢性肝炎 (n=32)	94
				代償性 肝硬変 (n=9)	78
FUSION ¹⁷⁸⁾	IFN を含む 前治療無効	SOF+RBV, 12W (n=36)	86	慢性肝炎 (n=26)	96
				代償性 肝硬変 (n=10)	60
		SOF+RBV, 16W (n=32)	94	慢性肝炎 (n=23)	100
				代償性 肝硬変 (n=9)	78

ソホスブビル+リバビリン併用の SVR 率は 100%、ソホスブビル+リバビリン併用 12 週に Peg-IFN を併用した群でも Peg-IFN の併用期間にかかわらず SVR 率は 100%であり、ゲノタイプ 2 型においてはリバビリン併用が必要であること、および Peg-IFN の併用は不要であることが示された¹⁸⁰⁾。

引き続き行われたゲノタイプ 2 型初回治療例に対する第 3 相試験、ソホスブビル+リバビリン併用 12 週と Peg-IFN+リバビリン併用 24 週の無作為化比較試験 (FISSION 試験) では、ゲノタイプ 2 型に対する Peg-IFN+リバビリン併用 24 週 (67 例) の SVR が 78%であったのに対して、ソホスブビル+リバビリン併用 12

週(70例)のSVRは97%であった¹⁷⁷⁾。POSITRON試験ではゲノタイプ2型の109例のSVRは全体では93%、代償性肝硬変でのSVRは94%、慢性肝炎でのSVRは92%であった¹⁷⁸⁾。VALENCE試験では32例を対象としSVRは97%であった¹⁷⁹⁾。すなわち、以上の試験のいずれにおいてもソホスブビル+リバビリン併用12週のSVR率は90%以上であった。

4-2-2-1-2. 既治療例

Peg-IFN+リバビリン治療歴のある既治療例のゲノタイプ2型に対する第3相試験については、ソホスブビル+リバビリン併用12週(36例)あるいは16週(32例)で再治療した無作為化試験であるFUSION試験では、SVRはそれぞれ86%(12週)と94%(16週)であった¹⁷⁸⁾。ソホスブビル+リバビリン併用12週の代償性肝硬変でのSVRは60%、慢性肝炎でのSVRは96%、16週治療では代償性肝硬変のSVRは78%、慢性肝炎でのSVRは100%であった。VALANCE試験は41例を対象としたソホスブビル+リバビリン12週の併用治療であり、SVRは90%、代償性肝硬変9例のSVRは78%であった。

4-2-2-2. 国内試験の成績¹⁸¹⁾

日本国内で行われた第3相試験の対象症例は、20歳以上、体重40kg以上で、HCV RNAが4.0 log IU/mL以上のゲノタイプ2型C型慢性肝炎・代償性肝硬変であり、AST、ALTが基準値の10倍以下、血小板数5万 μ L以上、アルブミン3.0 g/dL以上、Hb値が女性は11 g/dL以上、男性は12 g/dL以上が組み入れ基準であった。対象症例153例のうち、初回治療が90例、既治療が63例で、初回治療のうちIFN適格が80%、IFN不適格が6%、IFNを望まない症例が14%、既治療のうち前治療無効が24%、前治療再燃・ブレイクスルーが71%、IFN不耐容が5%であった。ゲノタイプ2aが60%、ゲノタイプ2bが40%、平均年齢は57歳(25~74)、eGFRの中央値は85 mL/分/1.73m²(51~209)であった。肝生検あるいはFibroscan(>12.5 kPa)で診断した肝硬変が11%含まれていた。薬剤投与量は、ソホスブビル400 mgを朝食後1日1回、リバビリンは体重換算により600 mg、800 mg、または1,000 mgを朝・夕食後の1日2回で12週投与した。

全体のSVR12は97%であり、初回治療の98%、既治療の95%でSVR12が達成された。慢性肝炎では、全体のSVR12は97%、初回治療では98%、既治療では96%、肝硬変では全体のSVR12は94%、初回治療では100%、既治療では89%と極めて高率であった(図7)。

IFN治療における従来の難治要因によるSVR12の低下はなく、IL28B遺伝子多型(rs12979860)メジャー型CCの98%に対し、ヘテロ・マイナー型non-CCでは94%、年齢65歳未満の97%に対し65歳以上で94%、HCV RNA 5.0 LogIU/mL未満の100%に対して5.0 LogIU/mL以上では96%であった(図8)。

治療開始2週時点でのHCV RNA陰性化(<25 IU/mL)は97%、4週時点では100%であり、治療中のHCV RNA非陰性化あるいはブレイクスルーはなかった。SVR12が得られなかった5例(初回治療2例、既治療3例)は全例が再燃であり、全体の再燃率は3%、初回治療2%、既治療では5%であった。治療終了12週以降の再燃はなく、SVR12の全例がSVR24になった。

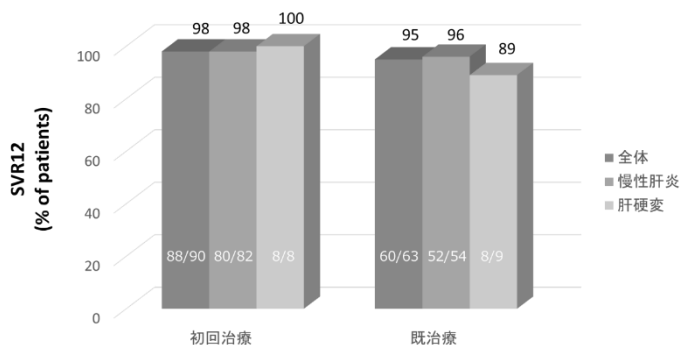


図7 ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル+リバビリン12週併用の治療成績(国内第3相試験):前治療歴と肝線維化別¹⁸¹⁾

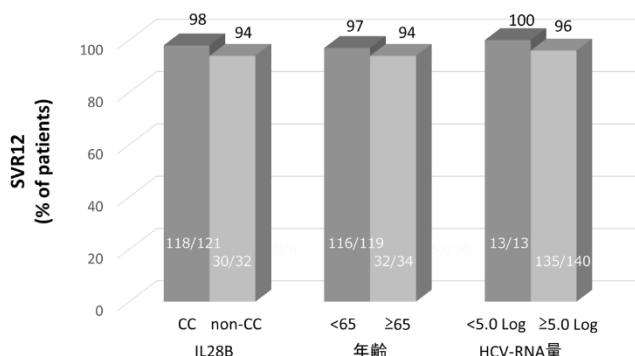


図8 ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル+リバビリン12週併用の治療成績(国内第3相試験):背景因子別¹⁸¹⁾

【Recommendation】

- 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ブビル+リバビリン12週併用治療のSVR率は高く、国内第3相試験では95～98%である(レベル2b)。
- 肝硬変、IL28B遺伝子多型、年齢、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い(レベル2b)。

4-2-2-3. 市販後における国内治療成績

多施設共同研究による市販後の成績が発表されている¹⁸²⁾。この報告では、153例のゲノタイプ2型C型慢性肝疾患に対してソホスブビル+リバビリン併用治療を施行している。年齢中央値は67歳で75歳以上が全体の22.9%を占めていた。高度線維化例が32%、肝発癌の既往のある症例が4%であった。全体のSVR12率は94.1%(144/153例)であり、治療不成功例9例全例が再燃し、これらはゲノタイプでは2aが5例、2bが4例であった。安全性に関しては、Hb値低下のため12例が治療中にリバビリンを減量しているものの、Grade3以上の有害事象はみられず、全例が治療を完遂している。このほか論文化されていないものの各施設から市販後治療成績が発表されており、SVR12率は概ね92～99%と報告されている。

【Recommendation】

- 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ブビル+リバビリン12週併用治療の市販後におけるSVR12率は94.1%と報告されている(レベル2a)。

4-2-2-4. 安全性

日本国内第3相試験において副作用は73%の症例で発現したが、その84%が軽度(grade 1)であった。最も高頻度の副作用は鼻咽頭炎の29%であり、他には貧血が12%、頭痛が10%、全身倦怠が7%、皮膚掻痒が6%であった。Grade 4の副作用はなく、治療薬と関連したGrade 3の副作用は2例報告され、1例は入院を要した貧血、もう1例はリバビリンと関連した一過性の高ビリルビン血症であった。重篤な副作用としては前述の貧血による入院例と蜂刺傷によるアナフィラキシー1例が報告された。副作用による中止例はなかった。貧血によるリバビリン減量が20例、鼻咽頭炎による1日の休薬が1例あった。肝硬変の有無により副作用の発現頻度と重篤度に差はなかった。年齢による副作用発現頻度は全体としては同様であったが、65歳以上では貧血の頻度が26.5%と高く、Hb値の減少が65歳未満の -1.0 g/dLに対して65歳以上では -1.7 g/dLであった。したがって、Hb値の変動によりリバビリン用量を適切に調整することが必要である。

また、ソホスブビルは主に腎臓で代謝されることから、腎機能障害の程度により血漿中曝露は上昇する。軽度または中等度腎機能障害患者におけるソホスブビル400 mgの用量調節は不要であるが、重度腎機能障害および血液透析患者においては、特に最終代謝産物GS-331007の血中濃度が上昇することから、添付文書では、重度の腎機能障害($eGFR < 30$ mL/分/1.73 m²)または透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌となっている¹⁸³⁾。

2015年11月時点における企業による市販直後調査では、推定使用症例数17,784例中、副作用発現例数が481例(2.7%)、重篤な副作用発現例数が122例(0.69%)と報告されている。心臓関連の重篤な副作用は12件で、心不全・心室細動による死亡例が各1例報告された。徐脈性不整脈は非重篤も含め3件(完全房室ブロック1例、徐脈2例)報告されている¹⁸³⁾。なお、他のDAA製剤同様、非代償性肝硬変(Child-Pugh分類grade B・C)症例は国内試験の対象となっておらず、安全性が確認されていないことから、非代償性肝硬変に対して投与を行うべきではない。

【Recommendation】

- 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(レベル2b、グレードB)。
- 65歳以上では貧血の頻度が26.5%、Hb値の減少が -1.7 g/dLであり、適切なリバビリン用量の調整が必要である(レベル2b、グレードB)。
- 重度の腎機能障害($eGFR < 30$ mL/分/1.73 m²)また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(グレードD)。
- 非代償性肝硬変を対象とした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(グレードD)。

4-2-2-5. 薬剤相互作用

ソホスブビルはトランスポーター(P糖蛋白質、乳癌耐性蛋白質)の基質であるため、腸管内でP糖蛋

白質を誘導する薬剤と併用することでソホスブビル[®]の血漿中濃度が低下する可能性がある。したがって、強力な P 糖蛋白質誘導作用を有するリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）は併用禁忌であり、リファブチン、フェノバルビタールは併用注意薬である（資料3参照）。

一方、免疫抑制薬のシクロスポリン、タクロリムスとソホスブビルとの併用においては臨床的に意味のある影響はないとされている。また抗レトロウイルス薬であるエファビレンツ、エムトリシタビン、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩、ラルテグラビル、リルピビルンとソホスブビルとの併用においても臨床的に意味のある影響はないとされている。

【Recommendation】

- ソホスブビルは P 糖蛋白質の基質であるため、P 糖蛋白質誘導作用を有するリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）は併用禁忌、リファブチン、フェノバルビタールは併用注意薬である（グレード D）。

4-2-2-6. 薬剤耐性

レプリコン含有細胞をソホスブビル存在下に継代培養することで耐性変異を検討した結果、HCV ゲノタイプにかかわらず NS5B の S282T 変異が検出された。さらに S282T 変異を導入したレプリコンのアッセイにより、S282T 変異により EC₅₀ が 2.4～18.1 倍に増加した。このような in vitro アッセイの結果から、NS5B の S282T 変異はソホスブビル感受性を低下させることが示された。

一方臨床的検討では、日本国内第 3 相試験において SVR12 を達成しなかった再燃例のディープシーケンス解析の結果、S282T 変異あるいは既報の核酸型 NS5B ポリメラーゼ 阻害薬に関連する変異は検出されず、表現型解析においてもソホスブビルに対する耐性株はみられなかった。ゲノタイプ 2 型に対するソホスブビル+リバビリン併用 12 週間の海外第 3 相試験の FISSION、POSITRON、FUSION のいずれにおいても SVR12 を達成しなかった再燃例から S282T 変異は検出されず、表現型解析においても耐性株はみられなかった。

【Recommendation】

- 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（レベル 5）。
- 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（レベル 2b）。

4-2-3. ソホスブビル・レジパスビル (ledipasvir)

NS3/4A、NS5A、NS5B を標的とした DAA が開発され、IFN フリーDAA 併用治療の試験が多数行われている中で、NS5A 複製複合体阻害薬はいずれのレジメンにも含まれるキードラッグである。NS5A は 447 アミノ酸からなるリン酸化蛋白質であり、酵素活性を持たないが、HCV 増殖、粒子形成には必須であり、

NS5A 複製複合体阻害薬は NS3 プロテアーゼ阻害薬よりも 10～1,000 倍強力で HCV 増殖を抑制する。NS5A 複製複合体阻害薬であるレジパスビルは、ピコモル (pmol) という低濃度で HCV 増殖を抑制する効果があり、その EC₅₀ はゲノタイプ 1a 型では 31 pmol/L、1b 型では 4 pmol/L である¹⁸⁴⁾。ソホスブビル/レジパスビル配合錠は、米国および欧州をはじめとする諸外国の多くで承認販売されているが、日本国内で行われたゲノタイプ 1 型に対する試験の結果をもとにわが国でも承認申請され、2015 年 6 月にゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して承認された。用法・用量はソホスブビル 400 mg とレジパスビル 90 mg の固定用量配合錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。リバビリンは併用しない。重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) または透析を必要とする腎不全の患者に対しては投与禁忌である。さらに、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を対象とした本剤の国内臨床試験成績の本結果をもとに、2018 年 2 月にゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対しても追加適応が承認された。用法・用量は、ゲノタイプ 1 型と同様、ソホスブビル 400 mg とレジパスビル 90 mg の固定用量配合錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) または透析を必要とする腎不全の患者に対してはやはり投与禁忌である。

4-2-3-1. 海外での成績 (表 6)

海外で行われた第 3 相試験、ION 試験では、ソホスブビル 400 mg とレジパスビル 90 mg の固定用量配合錠を用いて、リバビリン併用の必要性や最適治療期間の検討が行われた。

ION-1 試験は初回治療 865 症例を対象とし、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の 12 週ないし 24 週治療、およびリバビリン併用の有無で 4 群に無作為化した試験である¹⁸⁵⁾。リバビリン併用なしの 12 週治療群の SVR は 99%、リバビリン併用あり 12 週の SVR は 97%、リバビリン併用なし 24 週の SVR は 98%、リバビリン併用あり 24 週の SVR は 99%であった。ION-3 試験は肝硬変ではない初回治療 647 例を対象とし、ソホスブビル/レジパスビル配合錠 8 週治療のリバビリン併用の有無による 2 群、およびリバビリン併用なしの 12 週治療の合計 3 群に無作為化した試験である¹⁸⁶⁾。リバビリン併用なしの 8 週治療群の SVR は 94%、リバビリン併用あり 8 週の SVR は 93%、リバビリン併用なし 12 週の SVR は 95%であった。ION-2 試験は、Peg-IFN+リバビリン併用治療の既治療 440 例を対象とし、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の 12 週ないし 24 週治療、およびリバビリン併用の有無による 4 群に無作為化した試験である¹⁸⁷⁾。対象の 20%が代償性肝硬変症例であった。リバビリン併用なしの 12 週治療群の SVR は 94%、リバビリン併用あり 12 週の SVR は 96%、リバビリン併用なし 24 週の SVR は 99%、リバビリン併用あり 24 週の SVR は 99%であった。肝硬変でない症例の SVR が 98%であったのに対し、肝硬変症例では 92%であり、肝硬変症例においては 12 週治療の SVR (リバビリン併用なし 86%、リバビリン併用あり 82%) よりも、24 週治療の SVR (リバビリン併用なし 99%、リバビリン併用あり 99%) のほうが高率であった。

海外第 2 相試験 (LEPTON 試験) において、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象として本剤の有効性ならびに安全性が検討された¹⁸⁸⁾。対象は 53 例であり、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の 8 週治療 (慢性肝炎 27 例) ないし 12 週治療 (慢性肝炎 24 例、代償性肝硬変 2 例) が行われたが、各々の SVR 率は、8 週投与 74% (20/27)、12 週投与 96% (25/26) [慢性肝炎 96% (23/24)、

代償性肝硬変 2/2)]であった。

表6 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/レジパスビル配合錠の海外第3相試験治療成績

対象患者	治療内容	肝硬変(%)	SVR12 (%)
ION-1 未治療	SOF/LDV, 12W (n=214)	16	99
	SOF/LDV+RBV, 12W (n=217)	15	97
	SOF/LDV, 24W (n=217)	15	98
	SOF/LDV+RBV, 24W (n=217)	17	99
ION-2 IFNを含む 前治療再燃・無効	SOF/LDV, 12W (n=109)	20	94
	SOF/LDV+RBV, 12W (n=111)	20	96
	SOF/LDV, 24W (n=109)	20	99
	SOF/LDV+RBV, 24W (n=111)	20	99
ION-3 未治療の 慢性肝炎	SOF/LDV, 8W (n=215)	0	94
	SOF/LDV+RBV, 8W (n=216)	0	93
	SOF/LDV, 12W (n=216)	0	95

4-2-3-2. 国内試験の成績

4-2-3-2-1. ゲノタイプ1型

日本国内で行われた第3相試験は、20歳以上、体重40kg以上で、HCV RNAが5.0 Log IU/mL以上のゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変を対象とした¹⁸⁹⁾。対象症例341例のうち、初回治療が166例、既治療が175例であり、そのうちプロテアーゼ阻害薬を含む治療歴のある症例が40例であった。ゲノタイプ1a型・1b型がそれぞれ3%・97%、平均年齢は59歳、肝生検あるいはFibroscan(>12.5 kPa)で診断した肝硬変が22%含まれていた。

薬剤投与量は、ソホスブビル400mgとレジパスビル90mgの固定用量配合錠を1日1回12週間経口投与するリバビリン非併用群と、リバビリンを体重換算により600mg、800mgまたは1,000mgを朝・夕食後の1日2回で併用するリバビリン併用群の2群に無作為割り付けした。

全体のSVR12は99%であり、リバビリン併用なしでは100%、リバビリン併用ありでは98%であった¹⁸⁹⁾。初回治療例のSVRは、リバビリン併用なしでは100%、リバビリン併用ありでは96%、既治療例のSVRはリバビリン併用なしで100%、リバビリン併用ありでも100%であった(図9)。

代償性肝硬変例においてもSVRは、リバビリン併用なしで100%、リバビリン併用ありで97%であった。IL28B遺伝子多型(rs12979860)ヘテロ・マイナー型non-CCでもSVRは、リバビリン併用なしでは100%、リバビリン併用ありでは98%であった。プロテアーゼ阻害薬を含む治療歴のある症例40例では全例がSVRとなった。SVRが得られなかったのは治療早期に中止した2例と、治療終了後に再燃した1例のみであった。再燃した1例は、リバビリン併用群に割り付けられた未治療で肝硬変のない55歳の女性であり薬

剤アドヒアランスは良好であったが、治療終了後 4 週時点で HCV RNA が再出現した。本症例では治療開始前および再燃時点で NS5A の Y93H 変異を有していた。

本試験の結果に基づき、リバビリンを併用しないソホスブビル/レジパスビル配合錠 12 週間治療がゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して承認された。

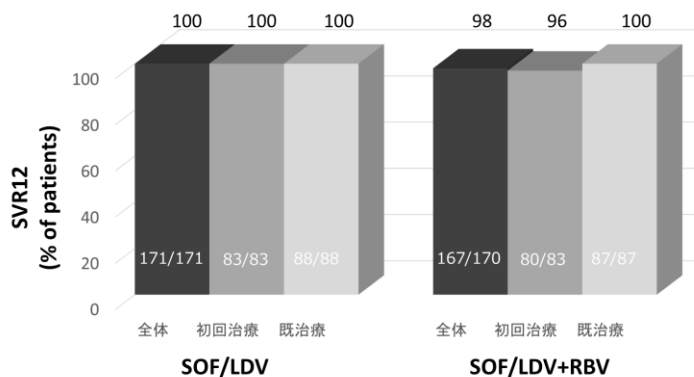


図9 ゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠の治療成績(国内第3相試験¹⁸⁹⁾)

4-2-3-2-2. ゲノタイプ2型

また、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象として、ソホスブビル・リバビリン併用療法を対照とした第 3 相試験が実施された¹⁹⁰⁾。このうち、コホート 1 は、肝硬変 30 例を含む 214 例(初回治療 146 例、既治療 68 例)を対象としたソホスブビル/レジパスビル群とソホスブビル・リバビリン群との無作為化試験(いずれも 12 週投与)であった。SVR 率は、ソホスブビル/レジパスビル群 96% (102/106) [慢性肝炎 97%(89/92)、代償性肝硬変 93%(13/14)]、ソホスブビル・リバビリン群 95% (103/108) [慢性肝炎 95%(87/92)、代償性肝硬変 100%(16/16)]であり、ソホスブビル・リバビリンに対するソホスブビル/レジパスビル併用の非劣性が確認された。ソホスブビル/レジパスビル群の治療不成功例は、3 例が再燃、1 例が来院せずであった。また、コホート 2 として、リバビリン不適格・不耐用例 25 例(初回治療 13 例、既治療 12 例)に対するソホスブビル/レジパスビル併用 12 週投与が行われた。SVR 率は 96%(24/25)であり、治療不成功の 1 例は再燃であった(図 10)。また、両コホートにおけるソホスブビル/レ

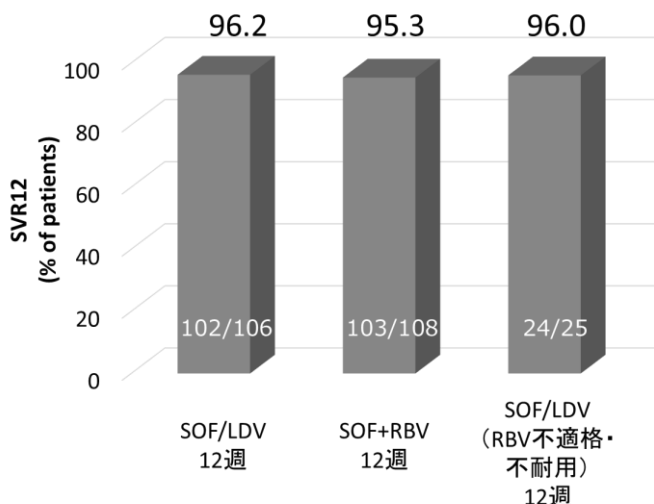


図10 ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠の治療成績(国内第3相試験¹⁹⁰⁾)

ジパスビル併用例の治療歴別の SVR 率は、初回治療 96%(82/85)、既治療 96%(44/46)と同等であった。

【Recommendation】

- 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/レジパスビル配合錠の 12 週間治療の SVR 率は高く、国内第 3 相試験では 100%である(レベル 2b)。
- 肝硬変、IL28B 遺伝子多型、年齢、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い(レベル 2b)。
- 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ブビル/レジパスビル配合錠の 12 週間治療の国内第 3 相試験における SVR 率は 96%であった(レベル 2b)。

4-2-3-3. ゲノタイプ 1 型に対する市販後国内治療成績

市販後使用成績調査の中間結果報告¹⁹¹⁾によれば、2015 年 11 月から 2017 年 1 月までに前向きに 3,296 例が登録され、有効性解析対象となったゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝疾患 3,187 例のうち、3,144 例(98.7%)で SVR12 が得られた。ウイルス学的治療不成功は 43 例であったが、このうち 24 例は既治療例(13 例はダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例)であった。未治療例 2,007 例では 1,988 例(99.1%)で SVR12 が得られた。代償性肝硬変 486 例、高齢者(治療開始時 65 歳以上)2,085 例でも、SVR12 はそれぞれ 466 例(95.9%)、1,996 例(98.3%)で達成されており、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例以外、背景因子による有効性の大きな低下はみられていない。

【Recommendation】

- 市販後使用成績調査によれば、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 週併用治療の市販後における SVR12 率は 98.7%であった(レベル 5)。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例以外、背景因子による有効性の大きな低下はみられていない(レベル 5)。

4-2-3-4. 安全性

ゲノタイプ 1 型に対する日本国内第 3 相試験において、副作用による中止はいずれもリバビリン併用あり群の 2 例であり、1 例は皮疹で中止し、1 例は心停止による死亡例であった¹⁹²⁾。死亡例は肝硬変で併存疾患(サルコイドーシス、糖尿病、肺線維症)、脾摘の既往もあり、有害事象発生時にウイルス性消化管感染症を併発していた。重篤な副作用はいずれもリバビリン併用あり群の 2 例であり、1 例は上述の心停止による死亡例、もう 1 例は急性心筋梗塞であった。リバビリン併用なし群の副作用は 65%の症例で発現した。最も高頻度の副作用は鼻咽頭炎の 29%であり、他には頭痛が 7%、全身倦怠が 5%、皮膚瘙痒が 4%であった。なお、国内第 3 相試験では非代償性肝硬変(Child-Pugh 分類 grade B)症例は対象から除外されている。

2015 年 11 月時点における企業による市販直後調査では、推定使用症例数 9,423 例中、副作用発現

例数が 152 例 (1.6%)、重篤な副作用発現例数が 46 例 (0.49%)と報告されている。重篤な副作用のうち最も高頻度に認められたのは腎機能障害 (7 例)で、次いで期外収縮 (4 例)であった。急性肝不全・急性腎不全による死亡例が 1 例報告されている¹⁹³⁾。2018 年の使用成績調査中間結果報告では、安全性解析対象症例 3,289 例のうち副作用発現例数は 199 例 (6.05%)、重篤な副作用は 17 例 (0.52%)であった。副作用として高頻度だったのは頭痛 (0.94%)、便秘 (0.79%)、口内炎 (0.49%)であり、当初問題となった心血管系の副作用も 3,289 例中 4 件のみであった¹⁹¹⁾。

またゲノタイプ2型の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相試験において、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の 12 週間投与又はソホスブビル+リバビリンの 12 週間投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。このなかで、ソホスブビル/レジパスビル群とソホスブビル+リバビリン群との無作為化試験における主な有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された有害事象)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 (貧血:0%及び 22.2%、鼻咽頭炎:9.9%及び 22.2%)¹⁹⁰⁾。

【Recommendation】

- 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 例を含む副作用による中止が 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/レジパスビル配合錠 12 週治療では、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 (レベル 2b)。
- ゲノタイプ 2 型に対する国内第 3 相試験では、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 (レベル 2b)。
- 非代償性肝硬変を対象とした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 (グレード D)。

4-2-3-5. 薬剤相互作用

ソホスブビルおよびレジパスビルはトランスポーター (P 糖蛋白質、乳癌耐性蛋白質) の基質であるため、腸管内で P 糖蛋白質を誘導する薬剤と併用することで血漿中濃度が低下する可能性がある。したがって、強力な P 糖蛋白質誘導作用を有するリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) は併用禁忌であり、リファブチン、フェノバルビタールは併用注意薬である。また、胃内 pH が上昇するとレジパスビルの溶解性が低下し、血漿中濃度が低下するために、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムなどの制酸薬、H₂ 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬は併用注意薬である。一方レジパスビルの P 糖蛋白質や乳癌耐性蛋白質 に対する阻害作用によりジゴキシン、ロスバスタチン、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩の血漿中濃度が上昇するため、これらの薬剤は併用注意薬である (資料 2 参照)¹⁹²⁾。

海外の市販後において、ソホスブビルと DAA 製剤に加えてアミオダロンの併用投与により徐脈性の不整脈を来した 9 症例が報告されている。ソホスブビル/レジパスビル配合錠が 3 例、ソホスブビル+ダクラスビル併用が 5 例、ソホスブビル+シメプレビル併用が 1 例であった。これらのうち 7 例では β 遮断薬が併

用されていた。6 例では治療開始後 24 時間以内、残りの 3 例では 2～12 日以内に発症し、1 例が心停止により死亡、3 例がペースメーカー植え込みを要した。ソホスブビル/レジパスビル配合錠とアミオダロンとの相互作用の詳細や徐脈発現の機序は不明であるが、その併用は推奨できない。

【Recommendation】

- P 糖蛋白質誘導作用を有するリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）は併用禁忌、リファブチン、フェノバルビタールは併用注意薬である（レベル 2b）。
- 制酸薬、H₂ 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬はレジパスビルの血漿中濃度を低下させるため併用注意薬である（レベル 2b）。
- ジゴキシシン、ロスバスタチン、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩は、レジパスビルの P 糖蛋白質や乳癌耐性蛋白質に対する阻害作用により血漿中濃度が上昇するため併用注意薬である（レベル 2b）。
- ソホスブビル/レジパスビル配合錠とアミオダロンの併用投与により徐脈性の不整脈を来した症例が報告されているため、アミオダロン投与中の症例に対する投与は推奨できない（グレード D）。

4-2-3-6. 薬剤耐性

レプリコン含有細胞をレジパスビル存在下に継代培養することで耐性変異を検討した結果、NS5A の Y93H 変異が検出された。さらに Y93H 変異を導入したレプリコンのアッセイにより、同変異により EC₅₀ が 3,310 倍に増加した。このような *in vitro* アッセイの結果から、NS5A の Y93H 変異はレジパスビル感受性を低下させることが示された。その他の NS5A 変異を導入したレプリコン細胞では、L31M、P32L 変異では EC₅₀ が 2.5～10 倍に増加、L31I、L31V 変異では EC₅₀ が 10～50 倍に増加、P58D 変異では EC₅₀ が 100～1,000 倍に増加した。これらの NS5A 変異レプリコンは、ソホスブビルに対しては感受性であった。またソホスブビルに対して耐性を示す S282T 変異レプリコンは、レジパスビルに対して感受性を示した。

臨床的検討では、ゲノタイプ 1 型に対する国内第 3 相試験において検出感度 1%のディーブシークエンス解析により 76 例 (22%) で治療開始前に NS5A 変異が検出されたが、SVR12 を達成しなかったのは治療前に Y93H を有していた 1 例のみであった (SVR12 は 99%)。SVR12 を達成しなかった 1 例のディーブシークエンス解析の結果、治療前および治療終了後 4 週時点で Y93H 変異が検出されたが、その他の NS5A 変異、および NS5B の S282T 変異は検出されなかった¹⁹²⁾。なお、この試験の治療対象には NS5A 複製複合体阻害薬の既治療例は含まれておらず、上記の治療開始前の NS5A 変異例に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠の治療効果は、治療によって惹起されたものでなく治療前から存在する HCV RNA の NS5A 変異 (遺伝子多型) 例に対するものであることに注意する必要がある。ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の不成功例で惹起された NS5A 多重耐性変異についてのソホスブビル/レジパスビル配合錠の治療効果については、市販後の成績でおよそ 60～70%と報告されている。

ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第 3 相臨床試験

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。本剤投与群で再燃に至った 4 例では、ベースライン時及びウイルス学的治療不成功が認められた時点で、L31M 又は L28L/F+L31M の NS5A 耐性変異が検出された。また、これら 4 例において、ウイルス学的治療不成功の時点で、新たな NS5A 耐性変異の出現はいずれの症例にも認めなかったが、1 例では核酸型 NS5B 阻害薬関連耐性変異である S282T の出現を認めた¹⁹⁴⁾。台湾およびニュージーランドからはベースラインに NS5A 耐性変異が存在しても本剤の SVR 率は 100%であったことが報告されているが、ベースラインの NS5A 耐性変異と SVR 率との関連については今後の検証が必要である。

【Recommendation】

- 国内第 3 相試験では、NS5A 複製複合体阻害薬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(レベル 2b)。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の不成功例で惹起された NS5A 多重耐性変異についてのソホスビル/レジパスビル配合錠の治療効果については、市販後の成績でおよそ 60~70%と報告されている(レベル 5)。
- ゲノタイプ 2 型に対するソホスビル/レジパスビル配合錠の国内第 3 相試験では、NS5A 耐性変異のない症例での SVR12 率は 100%、NS5A 耐性変異のある症例での SVR12 率はゲノタイプ 2a で 99%、ゲノタイプ 2b で 91%であった。ベースラインの NS5A 耐性変異と SVR 率との関連については今後の検証が必要である(レベル 2b)。

4-2-4. オムビタスビル(ombitasvir)・パリタプレビル(paritaprevir)・リトナビル(ritonavir)

オムビタスビルは NS5A 複製複合体阻害薬、パリタプレビルは NS3/4A プロテアーゼの阻害薬である。この両者にリトナビルを併用した配合剤が 2015 年 9 月承認されたが、2018 年 9 月現在発売が中止されている。

4-2-5. エルバスビル(elbasvir)・グラゾプレビル(grazoprevir)

エルバスビルは NS5A 複製複合体阻害薬である。HCV レプリコンアッセイにおいて HCV ゲノタイプ 1a 型、1b 型の完全長 HCV レプリコン細胞に対して複製阻害活性を示し、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.004 nmol/L および 0.003 nmol/L であった。臨床分離株由来の HCV ゲノタイプ 1a 型、1b 型キメラレプリコン細胞におけるエルバスビルの複製阻害値(EC₅₀ 値の中央値)は、それぞれ 0.005 nmol/L、0.009 nmol/L であった。グラゾプレビルは HCV NS3/4A 領域蛋白質に可逆的に結合する大環状ペプチド構造を有するプロテアーゼ阻害薬であり、NS3/4A プロテアーゼ酵素活性に対する 50%阻害濃度(IC₅₀ 値)(nmol/L、±SD)は 0.007±0.001(ゲノタイプ 1a 型)、0.004±0.001(ゲノタイプ 1b 型)であった。HCV レプリコン細胞に対する複製阻害活性の目安となる EC₅₀ 値は、ゲノタイプ 1a 型、1b 型に対し、それぞれ 0.4 nmol/L、0.5n

mol/L であった^{195, 196)}。

エルバスビルとグラゾプレビルとの併用により、ほとんどの濃度で相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。両剤併用時の耐性抑制試験では、エルバスビルあるいはグラゾプレビルが単独で耐性コロニーの発現を抑制するためには、それぞれ EC₉₀ 値の 100 倍および 1,000 倍の濃度を必要としたが、併用時には、それぞれの EC₉₀ 値の 10 倍程度で耐性コロニーの出現を抑制した。

エルバスビルは 1 錠 50 mg であり、1 日 1 回 50 mg (1 錠) を服用する。グラゾプレビルは 1 錠 50 mg であり、1 日 1 回 100 mg (2 錠) を服用する。

4-2-5-1. 海外での成績

海外での第 2 相試験として、490 例の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変患者を対象とし、エルバスビル 20 mg ないし 50 mg+グラゾプレビル 100 mg 併用、リバビリンの併用・非併用、投与期間 12 週・18 週など、いくつかのレジメンにより有効性と安全性が検討された。その結果、高い有効性を得るためには投与期間は 12 週でよく、リバビリン併用の必要はないことが示唆された。安全性や薬剤耐性についても問題はみられなかった。

4-2-5-2. 国内試験の成績

国内での第 2/3 相試験は以下の通りである¹⁹⁷⁾。まずパート 1 として、日本人ゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者 63 例を対象とし、エルバスビル 50 mg とグラゾプレビル 50 mg または 100 mg との 12 週併用治療の安全性、忍容性、有効性を検証する試験が行われた。その結果、エルバスビル 50 mg+グラゾプレビル 50 mg 群、エルバスビル 50 mg+グラゾプレビル 100 mg 群それぞれにおける SVR12 率は 100%(31/31 例)、96.8%(30/31 例)であり、いずれの群でも高い有効性が示された。副作用の発現率はそれぞれの群で 32.3%(10/31 例)、29.0%(9/31 例)であり、最も高頻度に見られた副作用は頭痛(50 mg/50 mg 群で 4 例、50 mg/100 mg 群で 3 例)で、重篤な副作用は認められなかった。

この結果を受けてパート 2 の試験が行われた。これはプラセボ対照二重盲検試験であり、日本人ゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝疾患患者 336 例(慢性肝炎 301 例、代償性肝硬変 35 例)を対象としたものである。前治療歴のない未治療例が 218 例、IFN を含む既治療による治療不成功例が 118 例であった(不耐容 17 例、再燃 49 例、ブレイクスルー 10 例、partial responder 15 例、null responder 27 例)。IFN ベース、IFN フリーを問わず、DAA を含む治療による治療不成功例は含まれていない。またクレアチニンクリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者は対象から除外された。

試験デザインは、慢性肝炎例についてはまず二重盲検下で実薬投与群と対照群に振り分け、実薬群ではエルバスビル 50 mg+グラゾプレビル 100 mg、対照群ではプラセボを、それぞれ 12 週投与し、対照群ではプラセボ投与終了後オープンラベルでエルバスビル 50 mg+グラゾプレビル 100 mg を 12 週投与した。一方代償性肝硬変例では当初からオープンラベルによりエルバスビル 50 mg+グラゾプレビル 100 mg の 12 週投与を行った。その結果、SVR12 率は慢性肝炎症例全体(実薬群)で 96.5%(219/227 例)、代償性肝硬変症例で 97.1%(34/35 例)であり、治療歴の有無、性別・年齢、IL28B 遺伝子多型などの背景因子は治療効果に関係しないという結果であった(図 14)。SVR が得られなかった理由は、慢性肝炎に

おける 8 例では 5 例が再燃、1 例がデータ欠損、2 例が投与中止であり、代償性肝硬変の 1 例は再燃であった。

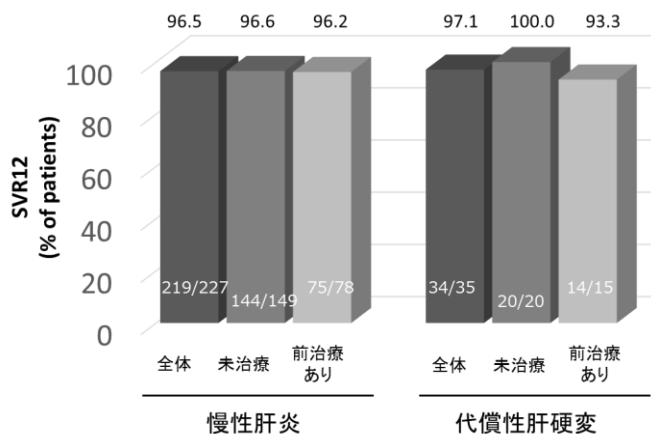


図14 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するエルバスビル+グラゾプレビル併用の治療成績 (国内第3相試験¹⁹⁷⁾)

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するエルバスビル+グラゾプレビル12週併用治療のSVR率は高く、国内第3相試験では96.5～97.1%である(レベル1b)。
- 肝硬変、治療歴の有無、性別・年齢、IL28B遺伝子多型などの背景因子による治療効果の差はみられない(レベル1b)。

4-2-5-3. 安全性

国内第3相試験における臨床検査値の異常変動を含む副作用は、C型慢性肝炎患者においてエルバスビル+グラゾプレビル群25.6%(58/227例)・プラセボ群18.9%(14/74例)、代償性肝硬変患者において37.1%(13/35例)に認められた^{198, 199)}。比較的高頻度にみられた副作用は、ALT・AST増加、下痢、便秘、倦怠感などであった。ALT・AST増加などのため中止に至った症例が2例存在したものの、死亡例はなかった。Grade3(基準値上限の5倍超)以上のAST・ALT増加は6例で認められ、投与開始後7～8週(投与開始50日目)に発現した症例が1例、8～12週で発現した症例が5例であった。6例中5例はエルバスビル+グラゾプレビルの投与を中止することなく回復し、1例は投与中止後に回復した。

なお、他のDAA製剤同様、非代償性肝硬変は国内試験の対象となっておらず、安全性が確認されていないことから、非代償性肝硬変に対して投与を行うべきではない。添付文書上、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。

【Recommendation】

- 国内第3相試験ではGrade3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(レベル1b)。

- 非代償性肝硬変を対象とした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(グレード D)。
- 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(グレード D)。

4-2-5-4. 薬剤相互作用

エルバスビルは CYP3A および P 糖蛋白質の基質であり、肝において主として CYP3A による酸化的代謝によって消失し、糞便中に排泄されるため、CYP3A 誘導薬との併用により血中濃度が低下する。また、腸管の P 糖蛋白質および乳癌耐性蛋白質 を阻害する。一方、グラゾプレビルは CYP3A、P 糖蛋白質、OATP1B の基質であり、やはり CYP3A の酸化的代謝を受けて糞便中に排泄される。したがって、CYP3A 誘導薬との併用により血中濃度の低下、OATP1B 阻害薬との併用により血中濃度の上昇が予想される。また、腸管の CYP3A および乳癌耐性蛋白質 を阻害する。このため、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療において、CYP3A 誘導薬や OATP1B 阻害薬などとの併用は禁忌あるいは注意となっている。^{195, 196)}

【Recommendation】

- エルバスビルは CYP3A および P 糖蛋白質の基質であり、腸管の P 糖蛋白質および乳癌耐性蛋白質 を阻害する。グラゾプレビルは CYP3A、P 糖蛋白質、OATP1B の基質であり、腸管の CYP3A および乳癌耐性蛋白質 を阻害する(レベル 4)。
- このため、CYP3A 誘導薬や OATP1B 阻害薬などとの併用は禁忌あるいは注意となっている(グレード A)。

4-2-5-5. 薬剤耐性

国内第 2/3 相試験において、投与開始前の NS3 領域および NS5A 領域 Y93 変異の有無別の SVR12 率を図 15 に示す^{198, 199)}。耐性変異解析はポピュレーションシーケンス法で実施され、全体の 25%以上を占める耐性ウイルスについて変異が同定された。NS3 領域については 168 位を含む 14 か所の変異の 1 つ以上を有する症例を「NS3 領域耐性変異あり」としているが、変異が存在した 103 例全例で SVR12 が達成され、SVR12 率は 100%であり、エルバスビル+グラゾプレビル 2 剤併用治療に及ぼす NS3 領域耐性変異の影響は認められなかった。一方、NS5A 領域 Y93 変異 (Y93C/H/N/S) の有無については、変異が存在しなかった症例における SVR12 率が 98.6%(273/277 例)であったのに対し、変異が存在した症例においては 93.2%(41/44 例)であった。なお、NS5A 領域では、M28T/V/A/G、Q30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D、Y93C/H/N/S(ゲノタイプ 1a 型)、L28T/V/A、R30E/H/G/K/L/D、L31M/V/F、P58D、Y93C/H/N/S(ゲノタイプ 1b 型)の変異を解析対象とし、これらの変異を 1 つ以上有する症例を「NS5A 領域耐性変異あり」として、これらの変異がみられなかった「なし」症例と SVR12 率を比較すると、「なし」では 98.9%(260/263 例)、「あり」では 93.1%(54/58 例)であった。

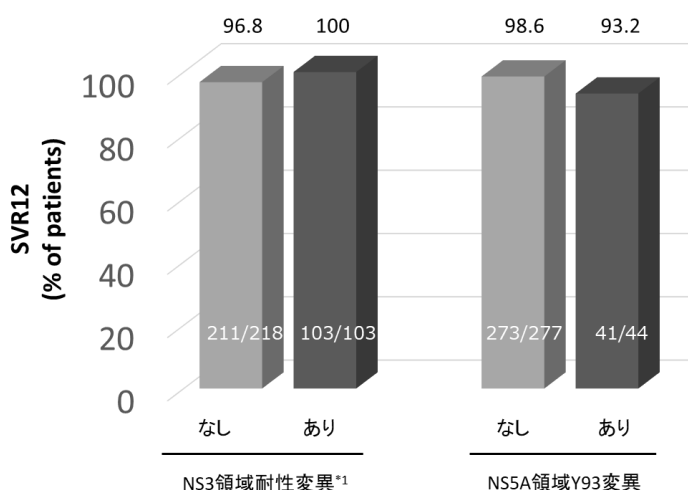


図15 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するエルバスビル+グラゾプレビル併用の治療成績(国内第2/3相試験):治療前のNS3・NS5AY93耐性変異の有無別^{198, 199)}

国内第2/3相試験において治療不成功であった7例(全例再燃)における治療前後のNS3・NS5A領域耐性変異の推移を表8に示す。NS3領域の耐性変異が存在しても全例治療に成功したという結果を裏付けるように、治療後にNS3領域の変異が検出された患者は認められなかった^{198, 199)}。一方、NS5A領域の変異は治療不成功だった7例全例で検出され、ことにY93H変異は全例で認められた。投与前にY93変異を含むNS5A領域の変異が存在しなかった3例においても、治療不成功時にはY93H変異が3例いずれも出現していた。

表8 ウイルス学的治療不成功例における治療前後の薬剤耐性関連変異の推移
(国内第2/3相試験)

症例	治療不成功の原因	NS3	NS5A
1	再燃	baseline	Y93Y/H
		治療不成功時	L31M, Y93H
2	再燃	baseline	none
		治療不成功時	Y93H
3	再燃	baseline	L31M
		治療不成功時	L31M, Y93H
4	再燃	baseline	Y93H
		治療不成功時	Y93H
5	再燃	baseline	Y93H
		治療不成功時	L31M, Y93H
6	再燃	baseline	none
		治療不成功時	L31M, Y93H
7	再燃	baseline	none
		治療不成功時	Y93H

【Recommendation】

- エルバスビル+グラゾプレビル併用治療において、投与開始前に存在する NS3 領域耐性変異の治療効果に及ぼす影響は認められない(レベル 1b)。
- 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(レベル 1b)。

4-2-6. ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル (beclabuvir)

2016 年 12 月、ダクラタスビル、アスナプレビル、およびベクラブビルを加えた 3 剤の配合錠が国内での製造販売承認を受けた。この配合錠は日本初の NS5A 複製複合体阻害薬(ダクラタスビル)、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬(アスナプレビル)、非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬(ベクラブビル)という 3 種薬剤の配合錠である。ベクラブビルは非核酸型 NS5B RNA ポリメラーゼ阻害薬である。ソホスビル同様 NS5B RNA ポリメラーゼを阻害するが、ソホスビルが核酸型に分類され、HCV RNA 複製時にウイルス遺伝子に取り込まれて RNA 複製を阻害する chain terminator であるのに対し、ベクラブビルは NS5B ポリメラーゼ蛋白に結合し、その酵素活性を阻害する非核酸型のポリメラーゼ阻害薬である。しかしダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル配合錠も 2018 年 12 月販売中止となった。

4-2-7. グレカプレビル (glecaprevir)・ピブレンタスビル (pibrentasvir)

グレカプレビル水和物は NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、ピブレンタスビルは NS5A 複製複合体阻害薬である。いずれも *in vitro* 試験で特定のゲノタイプのみではなく、HCV ゲノタイプ 1~6 型すべてに対して強力な抗ウイルス活性を認めるとともに(パンジェノ型)、薬剤耐性を獲得しにくいことが示されている²⁰⁰⁾。また、グレカプレビルは第一世代の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬曝露後に発現する R155K、D168A および D168V などのアミノ酸変異に対しても抗ウイルス活性を有し、ピブレンタスビルは、第一世代 NS5A 阻害薬(オムビタスビル、ダクラタスビルおよびレジパスビル)に対して耐性を示すアミノ酸変異(31 位および 93 位など)に対しても抗ウイルス活性を有している。従って、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠は、IFN フリーDAA による前治療不成功例も含め、ゲノタイプ 1 型・2 型、およびそれ以外のゲノタイプの HCV に感染した患者に対して有効である、IFN フリーかつリバビリンフリーのパンジェノ型 DAA である。マヴィレット®配合錠はグレカプレビル水和物 100mg およびピブレンタスビル 40mg を配合したフィルムコーティング錠である。

2つの国内第 3 相試験および 1 つの海外第 3 相試験において、HCV ゲノタイプ 1~6 型の初回治療および IFN フリーDAA を含む既治療歴のある C 型慢性肝炎または代償性肝硬変、重度の腎機能障害を有する C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対し、マヴィレット®配合錠の有効性および安全性が示されたことから製造販売承認申請を行い、2017 年 9 月に承認された。

4-2-7-1. 海外での成績

海外から最初に報告された臨床試験は、アメリカ、カナダ、イギリス、ニュージーランド、オーストラリア、プエルトリコの施設で行われた、ゲノタイプ 1 型および 3 型の症例に対するものである²⁰¹⁾。ゲノタイプ 1

型の 27 例に対して、グレカプレビル 200mg、ピブレンタスビル 120mg が 12 週投与された。SVR12 率は 96% (26/27) であり、SVR が達成できなかった 1 例は再燃であった。一方、ゲノタイプ 3 型の 55 例に対しては、グレカプレビル 300mg、ピブレンタスビル 120mg にリバビリン 800mg を併用する群と併用しない群の 2 群での 1:1 に無作為割り付けが行われた。リバビリンを併用しない群での SVR12 率は 96% (27/28) であり、非 SVR 症例はやはり再燃であった。リバビリンを併用した群の SVR12 率は 100% (27/27) であった。このようにゲノタイプ 1 型および 3 型に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル併用は高い有効性を示した。有害事象も頭痛・倦怠感・吐気程度であり、血液検査の異常値発現はまれで、全例治療を完遂した。

アメリカ、カナダ、イギリス、ニュージーランド、オーストラリア、プエルトリコの施設で行われた試験 (SURVEYOR-I および SURVEYOR-II; 第 2 相試験) では、ゲノタイプ 1-6 型で HCV RNA 量が 10,000 IU/mL 以上の症例が対象となった²⁰²⁾。449 例が登録され、ゲノタイプ 1 型が 25%、2 型が 29%、3 型が 39%、4~6 型が 8% 含まれていた。まず、ゲノタイプ 1 型の症例に対して①グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 120mg 群(40 例)、②グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 40mg 群(39 例)、ゲノタイプ 2 型に対して③グレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg 群(25 例)、④グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 120mg 群(24 例)、⑤グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 120mg+リバビリン群(25 例)、さらにゲノタイプ 3 型に対して⑥グレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg 群(30 例)、⑦グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 120mg 群(30 例)、⑧グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 120mg 群+リバビリン群(31 例)、⑨グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 40mg 群(30 例)と、12 週間投与においてゲノタイプ 1 型・2 型・3 型それぞれについて投与量、2 型・3 型においてはリバビリン併用の有無による比較試験が行われた。この結果を踏まえグレカプレビルは 300mg、ピブレンタスビル 120mg に用量を固定し、ゲノタイプ 1 型については治療期間を 8 週間に短縮して、⑩ゲノタイプ 1 型に対して 8 週間投与群(34 例)、⑪ゲノタイプ 2 型に対して 8 週間投与群(54 例)、⑫初回治療ゲノタイプ 3 型に対して 8 週間投与群(29 例)、⑬既治療ゲノタイプ 3 型に対して 12 週間投与群(24 例)、⑭ゲノタイプ 4-6 型に対して 12 週間投与群(34 例)、以上 5 群を追加した計 14 群による試験が行われた。その結果 SVR12 率は、ゲノタイプ 1 型で① 100%、②97%、⑩97%、ゲノタイプ 2 型で③96%、④100%、⑤100%、⑪98%、ゲノタイプ 3 型で⑥93%、⑦93%、⑧94%、⑨83%、⑫97%、⑬92%、ゲノタイプ 4-6 型で⑭100%であった。このようにすべてのゲノタイプにおいてグレカプレビル/ピブレンタスビル併用は高い有効性を認めた。投与期間については、ゲノタイプ 1 型、2 型、初回治療の 3 型に対して、12 週から 8 週に短縮したグレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg 投与でも同様に高い SVR12 率を示した。

この試験では、治療開始時の NS3/4A 領域、NS5A 薬剤耐性変異についての検討も population sequence 法または次世代シーケンサーを用いて行われている。ゲノタイプ 1a 型 70%、1b 型 76%、2 型 75%、3 型 36%、4 型 37%、5 型 0%、6 型 63%という頻度で薬剤耐性変異が検出されたが、このような HCV に対しても前述のように高い効果がみられた。

主な有害事象は、リバビリンを使用しない群では、倦怠感、頭痛、吐き気、下痢などであったが、いずれも軽度であった。血液検査異常は、AST 値が正常値の 3 倍以上に上昇した例が 1 例、ヘモグロビン値が

8~10 g/dL に低下した例が 1 例認められた。一方リバビリンを使用した群ではヘモグロビン値低下を 4 例に認めた。

さらにゲノタイプ 3 型に対する有効性と安全性を検討した臨床試験 (SURVEYOR-II; 第 3 相試験) が、アメリカ、オーストラリア、カナダ、フランス、ニュージーランド、イギリスで行われた²⁰³⁾。対象は肝硬変でない IFN ないソホスブビルによる既治療例で、グレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg の 12 週投与群と 16 週投与群の 2 群に対し 1:1 に無作為割り付けした比較試験として行われた。12 週投与群の SVR12 率は 91%(20/22)、16 週投与での SVR12 率は 95%(21/22)であった。一方、代償性肝硬変症例の初回治療例では 12 週投与、既治療例では 16 週投与が行われた。SVR12 率は 12 週投与群で 98%(39/40)、16 週投与群で 96%(45/47)であった。

また、過去に DAA 治療を施行されたゲノタイプ 1 型の症例に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル併用 12 週投与の臨床試験の成績も報告された²⁰⁴⁾。これはオープンラベル第 2 相試験 (MAGELLAN-1) で、グレカプレビル 200mg+ピブレンタスビル 80mg (A 群; 6 例)、グレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg+リバビリン (B 群; 22 例)、グレカプレビル 300mg+ピブレンタスビル 120mg (C 群; 22 例) の 3 群比較試験として行われた。過去の DAA 治療は、プロテアーゼ阻害薬使用例 25 例、NS5A 阻害薬使用例 8 例、プロテアーゼ阻害薬+NA5A 阻害薬使用例 17 例であった。それぞれの SVR12 率は、A 群 100%(6/6)、B 群 95%(21/22)、C 群 86%(19/22)であった。治療開始前の薬剤耐性変異の頻度は A 群 83%(5/6)、B 群 82%(18/22)、C 群 77%(17/22)であった。このように、グレカプレビルとピブレンタスビル併用治療は、ゲノタイプ 1 型で IFN フリー DAA による前治療不成功例に対しても 12 週の投与で高い有効性を示した。有害事象は上記 2 試験と同様軽度であった。

代償性肝硬変 (Child-Pugh スコア 6 点以下) のゲノタイプ 1 型、2 型、4 型、5 型、6 型の症例を対象とした多施設第 3 相試験 (EXPEDITION-1) が、ベルギー、カナダ、ドイツ、南アフリカ、スペイン、アメリカで行われた²⁰⁵⁾。投与量はグレカプレビル 300mg、ピブレンタスビル 120mg で、12 週投与された。146 例が登録され、ゲノタイプ 1a 型 48 例 (33%)、1b 型 39 例 (27%)、2 型 34 例 (23%)、4 型 16 例 (11%)、5 型 2 例 (1%)、6 型 7 例 (5%)、また治療歴では初回治療例が 110 例 (75%)、前治療ありが 36 例 (IFN ベース治療 25 例、ソホスブビルを含む治療 11 例) であった。145 例 (99%) において SVR12 が達成され、1 例 (ゲノタイプ 1a 型) が治療後 8 週目に再燃した。

重度腎機能低下を有する慢性肝炎および代償性肝硬変症のゲノタイプ 1~6 型の症例を対象とした多施設第 3 相試験 (EXPEDITION-4) がオーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ギリシャ、イタリア、ニュージーランド、イギリス、アメリカで行われた²⁰⁶⁾。104 例が登録され、ゲノタイプ 1 型 54 例 (52%)、2 型 17 例 (16%)、3 型 11 例 (11%)、4 型 20 例 (19%)、5 型 1 例 (1%)、6 型 1 例 (1%)、治療歴は初回治療例が 60 例 (58%)、前治療あり 44 例 (42%) (IFN ベース治療 42 例、ソホスブビルを含む治療 2 例) であった。腎機能としては CKD ステージ 4、5 それぞれ 14 例、90 例で、透析例が 85 例含まれていた。102 例 (98%) において SVR12 が達成された。SVR を達成しなかった 2 例のうち 1 例は治療終了後 2 週目に脳出血で死亡、もう 1 例は治療 4 週目で下痢の副作用で中止した症例であった。副作用としては、掻痒、倦怠感、吐気などが認め

られた。治療中止例は4例であった。

4-2-7-2. 国内試験の成績

日本における国内第3相試験は、①ゲノタイプ1型でHCV RNA量が1,000 IU/mL以上、初回治療または既治療(DAA治療は除く)、eGFR 30 mL/min/1.73m²以上、非肝硬変および代償性肝硬変³⁰⁾、②ゲノタイプ2型でHCV RNA量が1,000 IU/mL以上、初回治療または既治療(DAA治療は除く)、クリアチニンクリアランス50 mL/分以上、非肝硬変および代償性肝硬変³²⁾の2種が行われ、さらに治療困難例に焦点を絞って③-1:ゲノタイプ3-6型の非肝硬変および代償性肝硬変、③-2:ゲノタイプ1または2型のDAA既治療で非肝硬変および代償性肝硬変、③-3:重度の腎機能障害(eGFR 30 mL/min/1.73m²未満)を有するゲノタイプ1または2型でDAA未治療かつ肝硬変、③-4:重度の腎機能障害(eGFRが30 mL/min/1.73m²未満)を有するゲノタイプ1型または2型でDAA未治療かつ非肝硬変³¹⁾の4種、以上6種の検討が行われた。投与量はすべてグレカプレビルが300mg、ピブレンタスビルが120mgであった。

4-2-7-2-1. ゲノタイプ1型(CERTAIN-1試験)³⁰⁾ (図18)

CERTAIN-1試験のゲノタイプ1型非肝硬変症例では、スクリーニング時薬剤耐性変異のない症例について、グレカプレビル300mg/ピブレンタスビル120mg配合錠(8週投与)とオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠(12週投与)との2:1無作為割り付け比較試験が行われた。スクリーニング時NS5A-Y93Hの耐性を認めた症例は全例グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠8週投与群に割り付けられた。SVR12率はグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠では99.1%(105/106)であったが、SVR非達成の1例はSVR4が確認されたもののその後来院しなかった症例であった。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠も全例SVR(52/52)を達成した。

ゲノタイプ1型肝硬変症例ではグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が12週投与され、やはりSVR12率は100%(38/38)であった。

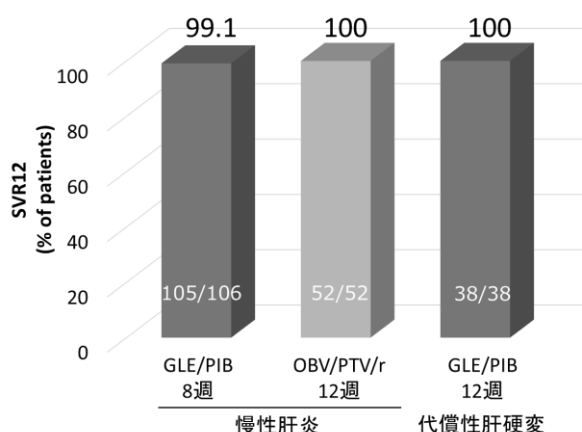


図18 ゲノタイプ1型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の治療成績(国内第3相試験³⁰⁾)

4-2-7-2-2. ゲノタイプ2型(CERTAIN-1, CERTAIN-2試験)³²⁾ (図19)

ゲノタイプ2型非肝硬変症例では、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠8週投与とソホスブビル+リバ

ビルン併用 12 週投与との 2 群に 2:1 で無作為割り付け比較試験が行われ、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の SVR12 率は 97.8%(88/90)であった。SVR 未達成の 2 例のうち 1 例は悪心・嘔吐のため投与が中止され、1 例は来院せずデータ欠測となった症例で、ウイルス学的ブレイクスルーあるいは再燃は認めなかった。ソホスビル+リバビリン併用における SVR12 率は 93.5%(43/46)であった。SVR 未達成 3 例のうち 2 例は再燃例、1 例は投与中止であった。代償性肝硬変症例ではグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が 12 週投与され、全例で SVR を達成した(18/18)。

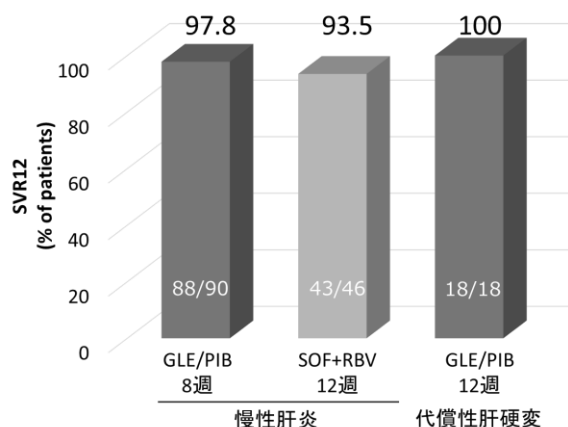


図19 ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の治療成績(国内第3相試験³²⁾)

【Recommendation】

- DAA 未治療のゲノタイプ 1、2 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 8～12 週治療の SVR12 率は高く、国内第 3 相試験では 98～100%である(レベル 2b)。

4-2-7-2-3. 治療困難例³¹⁾

治療困難例として、まずゲノタイプ 3 型の非肝硬変および代償性肝硬変として 12 例が登録され、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が 12 週投与された結果、SVR12 率は 83.3%(10/12)であった(ゲノタイプ 4-6 型の症例は国内第 3 相試験には含まれなかった)。

また、eGFR が 30 mL/分/1.73m² 未満である重度の腎機能障害を合併した C 型非肝硬変・代償性肝硬変として 12 例(男性:女性各 6 例、平均年齢 69 歳[54-78])、透析例 4 例)が登録された(うち 1 例は投与開始時には eGFR が 30 mL/min/1.73m² を超えていた)。非肝硬変にはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が 8 週、肝硬変には 12 週投与された。12 例中ゲノタイプ 1 型は 3 例(いずれも非肝硬変)で、全例 SVR12 を達成した。また、ゲノタイプ 2 型は 9 例(非肝硬変 7 例、肝硬変 2 例)で、やはり全例 SVR12 を達成した。

DAA 既治療例は 33 例登録され、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が 12 週投与された。前治療の内訳はダクラタスビル+アスナプレビル併用が 30 例、シメプレビル+Peg-IFN+RBV が 2 例、ソホスビル+リバビリン併用が 1 例であった。33 例全体に対する SVR12 率は 93.9%(31/33)であった。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 欠失が認められた。治療開始時に認められた NS5A 領域の耐性変異としては Y93H 59.4%(19/32)、Y93F/S 6.3%(2/32)、L31F/I/M/V 81.3%(26/32)であった。治療開始時に認められた NS5A 領域耐性変異と治療効果との関連を表 10 に示す。NS3 領域の何らかの変異は全体の 48.4%(15/31)で認められ、D168 変異はやはり 48.4%に存在したが、この 15 例すべてで SVR が達成されており、NS3 領域の変異は治療効果には無関係であった。NS5A 領域では Y93H、Y93F/S 変異はそれぞれ 59.4%、6.3%、また L31 変異は 81.3%に存在したが、やはりこの全例で SVR が達成された。一方、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 NS5 領域の変異はなかった。

表10 DAA 既治療例におけるベースラインの耐性変異と治療効果

領域	アミノ酸変異	頻度, %	SVR12 率, %
NS3	D168E/T/V	48.4 (15/31)	100
	L28I/M/T/V	25.0 (8/32)	100
	R30H/L/M/Q	34.4 (11/32)	100
NS5A	L31F/I/M/V	81.3 (26/32)	96*
	P32deletion	6.3 (2/32)	0
	Y93F/S	6.3 (2/32)	100
	Y93H	59.4 (19/32)	100

* P32 欠失を有する症例のうち 1 例は L31F をも有しており、SVR12 率は 96%(25/26)である。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 3 型の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の 12 週治療の SVR12 率は 83.3%である(レベル 2b)。
- DAA 既治療例に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与の SVR12 率は 93.9%と高い(レベル 2b、グレード B)。
- DAA 既治療例のうちベースラインで NS5A 領域 P32 欠失が認められた症例は 2 例(6.3%)で、いずれも治療不成功であった(レベル 2b)。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の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による再治療の適応を検討する際には、NS5A 領域 P32 欠失の有無を測定することが望ましい(レベル 2a、レベル B)。

4-2-7-3. 安全性

グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相試験において、副作用は 332 例中 80 例(24.1%)

に認められたが、主な副作用は掻痒 16 例(4.8%)、頭痛 14 例(4.2%)、倦怠感 10 例(3.0%)、ビリルビン増加 8 例(2.4%)であった²⁰⁰⁾。治験薬との関連がある有害事象のため投与中止となった症例は 3 例で、悪心・嘔吐が 1 例、薬疹が 2 例であった。治験薬と関連した重篤な副作用はなかった。

4-2-7-4. 薬剤相互作用

グレカプレビルは P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白、OATP1B1/1B3 の基質であり、阻害薬である。ピブレンタスビルは P 糖蛋白の基質であり、P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白、OATP1B1 の阻害薬である。グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の血中濃度が上昇するため、アタザナビル硫酸塩(レイアタツツ)、血中濃度を低下させるためリファンピシン(リファジン、アプテシン、リファンピシン)、併用薬自体の血中濃度が上昇するためアトルバスタチンカルシウム水和物(リピトール、アトルバスタチン、アマルエット配合錠、カデュエット配合錠)が併用禁忌となっている²⁰⁷⁾。

4-2-8. ソホスブビル(sofosbuvir)・ベルパタスビル(velpatasvir)

ソホスブビルは Pan-genotype 型の核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害薬であり、国内ではリバビリンとの併用でゲノタイプ 2 型及び、ゲノタイプ 1 型又はゲノタイプ 2 型のいずれにも該当しない患者に対して、また NS5A 複製複合体阻害薬であるレジパスビルとの配合錠として、ゲノタイプ 1 型および 2 型に対して承認販売されている。一方ベルパタスビルはレプリコン・システムによる in vitro 試験ではピコモル単位でゲノタイプにかかわらず高い抗ウイルス活性を示し、ゲノタイプ 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a, 6e に対する EC50(nM)はそれぞれ 0.014, 0.016, 0.008, 0.004, 0.004, 0.009, 0.054, 0.006, 0.130 と示されている、いわゆる Pan-genotype 型の NS5A 複製複合体阻害薬である。

ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠は、米国および欧州をはじめとする諸外国ではすでに承認販売されていたが、日本国内では、非代償性肝硬変、および DAA 治療不成功例に対する臨床試験の結果をもとに、諸外国に遅れて 2019 年 1 月 8 日に製造販売が承認された。

ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠は、1 錠中にソホスブビル 400mg、ベルパタスビル 100mg を含有する。用法・用量は、非代償性肝硬変に対してはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。リバビリンは併用しない。DAA による前治療歴を有する慢性肝炎または代償性肝硬変に対する再治療の場合には、リバビリンとの併用において 1 日 1 回 24 週間経口投与する。リバビリンの投与量、減量・中止方法は、リバビリンの添付文書に定められた基準を用いる。

4-2-8-1. 海外での成績(慢性肝炎・代償性肝硬変)

ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠を用いた海外における第 3 相臨床試験には ASTRAL-1 から 5 までの 5 試験がある。

ASTRAL-1 ではゲノタイプ 1, 2, 4, 5, 6 型に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠を 12 週間投与した試験であり、全体の SVR12 は 99% (618/624)、ゲノタイプ 1a, 1b, 2, 4, 5, 6 でそれぞれ 98% (206/210), 99% (117/118), 100% (104/104), 100% (116/116), 97% (34/35), 100% (41/41)であった。肝硬変での SVR12 は 99% (120/121)、慢性肝炎では 99% (496/501)であり、また NS5A 変異を伴う 257 症例での SVR12 は 99% (255/257)であった²⁰⁸⁾。

ASTRAL-2 では、ゲノタイプ 2 型に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間を投与し、SVR12 が 99% (133/134)であった。肝硬変での SVR12 は 100% (19/19)、慢性肝炎では 99% (114/115)であり、また NS5A 変異を伴う 80 症例での SVR12 は 100% (80/80)であった²⁰⁹⁾。

ASTRAL-3 では、ゲノタイプ 3 型に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間を投与し、SVR12 が 95% (264/277)であった。肝硬変での SVR12 は 91% (73/80)、慢性肝炎では 97% (191/196)であり、また NS5A 変異を伴う 43 症例での SVR12 は 88% (38/43)であった²⁰⁹⁾。

Special population として ASTRAL-5 では HIV 共感染例に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間を投与し、SVR12 が全体では 95% (101/106)、ゲノタイプ 1a, 1b, 2, 3, 4 型ではそれぞれ 95% (63/66), 92% (11/12), 100% (11/11), 92% (11/12), 100% (5/5)であった。肝硬変での SVR12 は 100% (19/19)、慢性肝炎では 94% (82/87)であり、また NS5A 変異を伴う 13 症例での SVR12 は 100% (13/13)であった²¹⁰⁾。

上記の臨床試験は、いずれも DAA 未治療あるいは慢性肝炎ないしは代償性肝硬変を対象とした試験の結果であり、日本で承認された非代償性肝硬変、DAA 治療不成功例とは異なる対象群であることに注意を要する。

4-2-8-2. 海外での成績(非代償性肝硬変)

非代償性肝硬変に対する海外の第 3 相臨床試験 (ASTRAL-4) は、ゲノタイプ 1-6 型の Child-Pugh B を対象とし、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間、およびソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 24 週間の 3 プロトコールで施行された。ゲノタイプ 1, 2, 3, 4, 6 型の割合は、それぞれ 78% (207/267)、4% (12/267)、15% (39/267)、3% (8/267)、1% 以下 (1/267)であった。全体の SVR12 は、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間で 83% (75/90)、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間で 94% (82/87)、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 24 週間で 86% (77/90)であり、本邦に多いゲノタイプ 1b 型ではそれぞれ 89% (16/18)、100% (14/14)、88% (14/16)、ゲノタイプ 2 型では 100% (4/4)、100% (4/4)、75% (3/4)であった。投与終了後 12 週時点で、Child-Pugh スコアは、47%で改善した。MELD スコアの改善は、15 点未満の症例では 51%、15 点以上の症例では 81%であった²¹¹⁾。

4-2-8-3. 国内試験の成績(非代償性肝硬変) (図 20)

非代償性肝硬変に対する国内第 3 相臨床試験は、ゲノタイプ 1, 2, 3 型の Child-Pugh B (7-9 点) および C (10-12 点) の症例を対象とし、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間の 2 群で施行された²¹²⁾。102 例のうちゲノタイプ 1a, 1b, 2, 3 型の割合が、それぞれ 1% (1/102)、77% (79/102)、20% (20/102)、1% (1/102)であった。

全体の SVR12 は、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間で 92% (47/51)、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間で 92% (47/51)であった。ゲノタイプごとの SVR12 は、ゲノタイプ 1b 型ではそれぞれ 98%(39/40)、90%(35/39)、ゲノタイプ 2 型では 89%(8/9)、100%(12/12)であり、Child-Pugh クラスごとの SVR12 は、Child-Pugh 分類 grade B では 95%(38/40)、97%(38/39)、Child-Pugh 分類

grade C では 80%(8/10)、70%(7/10)であった。SVR12 を達成できなかった 8 例のうち 6 例が再燃、2 例が早期中止例であった。早期中止の 2 例は、いずれもリバビリン併用群であった。リバビリン併用なしの群では、NS5A 変異を有さない症例の SVR12 は 97%(33/34)、有する症例では 82%(14/17)であった。リバビリン併用群では、NS5A 変異を有さない症例の SVR12 は 96%(24/25)、有する症例では 96%(23/24)であった。ウイルス学的治療不成功例(再燃例)6 例の臨床背景を表 11 に示す。

SVRを達成した症例において、治療終了後 12 週の時点で、Child-Pugh 分類の改善が 26%、増悪が 2% にみられ、治療前 Child-Pugh 分類 grade B であった 76 症例のうち 19 例(25%)が Child-Pugh A に改善、2 例(3%)が C に増悪し、Child-Pugh C であった 15 症例のうち 5 例(33%)が Child-Pugh B に改善した。Child-Pugh 分類の改善はアルブミン値の上昇によるものが多く、Child-Pugh 分類の改善した症例のうち 79%でアルブミン値が上昇していた。同様に MELD スコアも 27%で改善し、15%で増悪した。また、治療終了後24週の時点で、Child-Pugh 分類の改善が 37%、増悪が 4%にみられ、治療前 Child-Pugh 分類 grade B であった 75 症例のうち 26 例(35%)が Child-Pugh A に改善、3 例(4%)が C に増悪し、Child-Pugh C であった 15 症例のうち 9 例(60%)が Child-Pugh B に改善した。

【Recommendation】

- 非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 1b で 98%(39/40)、2で 89%(8/9)であり、Child-Pugh B では 95%(38/40)、C で 80%(8/10)であった。
- SVR を達成した症例において、治療終了後 12 週の時点で Child-Pugh 分類が 26%で改善した。

図20 C型非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の治療成績
(国内第 3 相試験²¹²⁾)

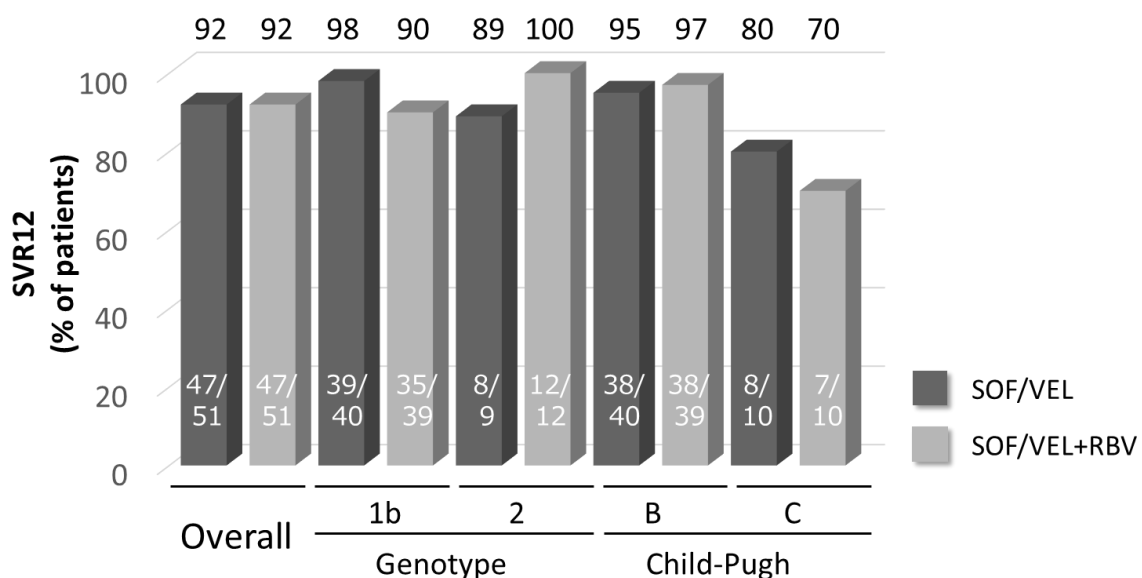


表 11 ウイルス学的治療不成功例 6 例の臨床背景 ²¹²⁾

治療薬	ゲノタイプ	CP 分類	IFN 治療歴	NS5A 変異	
				治療前	治療不成功後
SOF/VEL	3b	B	IFN	A30K, L31M	A30K, L31M
	2b	C	PR	L31M	L31I/M, Y93H
	1a	C	PR	None	Y93N
	1b	B	Naïve	L31L/M	L31I, Y93H
SOF/VEL+RBV	1b	B	Naïve	L28M, Y93Y/N	L28M, Y93N
	1b	C	IFN,PR+SMV	None	L31V, Y93H

4-2-8-4. 海外での成績(DAA 治療不成功例)

DAA 治療不成功例に対する再治療としては、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 24 週間による第 2 相臨床試験が行われた。対象症例 69 例の前治療レジメンはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が 39% (27/69)、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が 20% (14/69)、ソホスブビル/ベルパタスビル/Voxilaprevir 配合錠(国内未承認)が 41% (28/69)、前治療の期間は 4-12 週であった。ゲノタイプ 1a、1b、2、3型は、それぞれ 46% (32/69)、7% (5/69)、20% (14/69)、26% (18/69)であった。全体の SVR12 は 91% (63/69)、ゲノタイプ 1、2、3型でそれぞれ 97% (31/32)、93% (13/14)、78% (14/18)であった。NS5A 変異を伴う症例における SVR12 はゲノタイプ 1、2、3型でそれぞれ 100%(6/6)、89%(8/9)、77%(10/13)であった ²¹³⁾。

4-2-8-5. 国内試験の成績(DAA 治療不成功例)

DAA 治療不成功例に対する再治療としては、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間ないしは 24 週間による第 3 相臨床試験が行われた ²¹⁴⁾。117 例のうちゲノタイプ 1a 型が 3 例、1b が 92 例、2a が 15 例、2b が 7 例であった。前治療としての DAA 治療歴は 1 回が 34 例、2 回が 41 例、3 回が 17 例、4 回以上が 25 例であった。ゲノタイプ 1 型においては、82 例がダクラタスビル+アスナプレビル、14 例がレジパスビル/ソホスブビル配合錠、5 例がダクラタスビル+アスナプレビルとレジパスビル/ソホスブビル配合錠の前治療歴があり、ゲノタイプ 2 型では 1 例がダクラタスビル+アスナプレビル、20 例がソホスブビル、1 例がレジパスビル/ソホスブビル配合錠の前治療歴があった。NS5A の薬剤耐性変異は、ゲノタイプ 1 型においては 91 例に存在し、Y93 変異が 80 例、L31 変異が 80 例、P32 欠失変異が 5 例に存在していた。

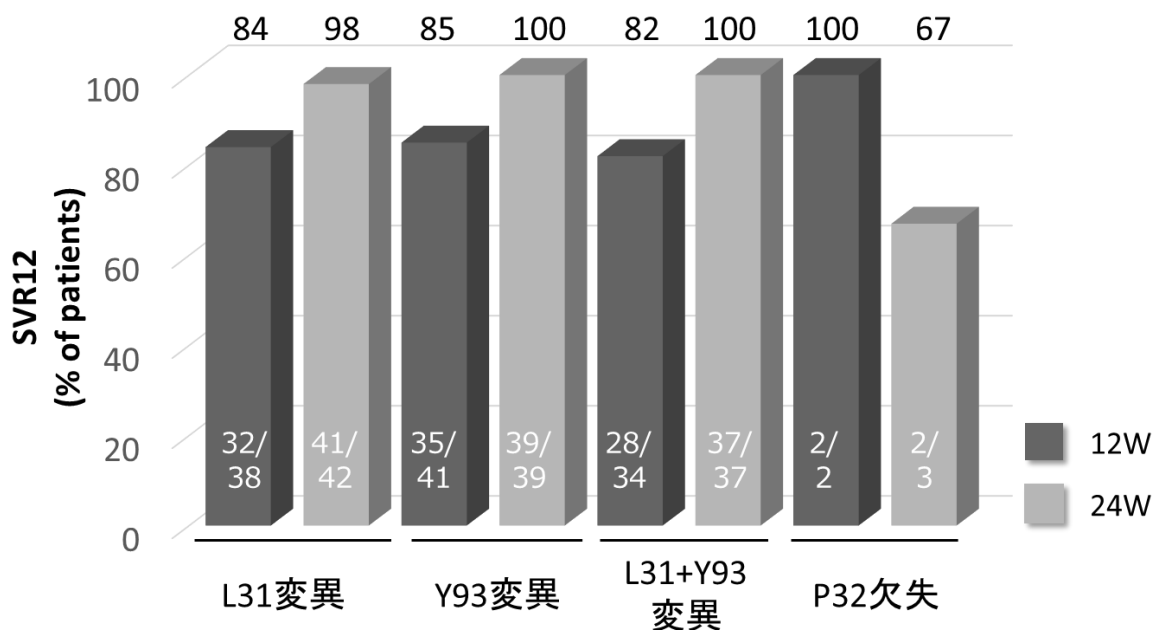
全体の SVR12 は、ゲノタイプ 1 型においてはリバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間で 85%(40/47)、リバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 24 週間で 98%(47/48)であった。ゲノタイプ 2 型ではそれぞれ 70%(7/10)、92%(11/12)であった。肝硬変では SVR12 が 12 週間で

83%(15/18)、24 週間で 100%(21/21)、慢性肝炎ではそれぞれ 82%(32/39)、95%(37/39)であった。NS5A の薬剤耐性変異別の SVR12 は、ゲノタイプ 1 型に対する 12 週間では、L31 変異例 84%(32/38)、Y93 変異例 85%(35/41)、二重変異例 82%(28/34)に対して 24 週治療ではそれぞれ 98%(41/42)、100%(39/39)、100%(37/37)であった。一方、P32 欠失変異例では、12 週治療では 100%(2/2)。24 週治療では 67%(2/3)であった。

【Recommendation】

- DAA 治療不成功例に対するリバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 24 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 型では 98% (47/48)、ゲノタイプ 2 型では 92% (11/12)であった。
- ゲノタイプ 1 型の NS5A の薬剤耐性変異別の SVR12 は、L31 変異例 98% (41/42)、Y93 変異例 100% (39/39)、二重変異例 100% (37/37)であった。P32 欠失変異の 5 例では、12 週治療では 100% (2/2)、24 週治療では 67% (2/3)、両者をあわせると 80% (4/5)であった。

図 21 ベースラインの NS5A 耐性変異および治療期間からみたゲノタイプ 1 型 DAA 前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の治療成績(国内第 3 相試験²¹²⁾)



4-2-8-6. 安全性

ソホスブビルを含有しているため、重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) または透析を必要とする腎不全の患者に対しては投与禁忌である。

非代償性肝硬変に対する国内臨床試験における有害事象発現率は、リバビリン併用なしで 69%

(35/51)、併用ありで 86% (44/51)であったが、Grade3 以上の有害事象はリバビリン併用なしで 4% (2/51)、併用ありで 10% (5/51)であった。重篤な有害事象は、リバビリン併用なしで 8% (4/51)、併用ありで 14% (7/51)であったが、複数例で見られたものは大腿骨骨折 2 例(リバビリン併用あり群 2 例)、肝性脳症 3 例(リバビリン併用なし群 1 例、併用あり群 2 例)であった。肝性脳症 3 例のうち 2 例は Child-Pugh C であった。3 例において肝細胞癌の発生が見られた。死亡例は 3 例あり、いずれもリバビリン併用群で Child-Pugh C であり、いずれの死因も原病の進行によるものであった(食道静脈瘤出血、敗血症、肝細胞癌)。その内 2 例は治療薬とは関連のない有害事象で早期に治療を中止した症例であった。

一方、DAA 前治療不成功例に対する国内臨床試験における有害事象(臨床検査値異常変動を含む)発現率は、12 週投与群で 81%(46/57)、24 週投与群で 75%(45/60)に認められ、副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現率は 12 週投与群で 46%(26/57)、24 週投与群で 35%(21/60)であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、12 週投与群では認められず、24 週投与群で 4 例(肝細胞癌 2 例、肝血管肉腫、肺炎各 1 例)に認められたが、いずれも治療薬との関連は否定された。

【Recommendation】

- 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。

4-2-8-7. 薬物相互作用

併用禁忌薬は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品である。ソホスブビルおよびベルパタスビルは P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白の基質であり、ベルパタスビルは CYP2B6、CYP2C8 および CYP3A4 により代謝され、ベルパタスビルは P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白、OATP1B1 および OATP1B3 を阻害するため、これらと関連する薬剤は併用注意薬となっている。

5. 慢性肝炎に対する治療戦略

5-1. HCV セロタイプとゲノタイプ

HCV は塩基配列の分子系統解析により、現在 6 つのゲノタイプ(遺伝子型)に分類され、ゲノタイプ 1 型と 2 型についてはそれぞれ 2 つのサブタイプ(1a、1b、2a、2b)に分類される。世界的にはゲノタイプ 1 ~3 型が主要な遺伝子型であるが、わが国では 1b、2a、2b が主である。パンジェノ型であるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠を除き、ゲノタイプの違いにより IFN ないし DAA に対する反応性が異なることから、治療にあたりゲノタイプを決定することが不可欠である。しかしゲノタイプ検査は保険適用がないことから、日常臨床ではセロタイプ(セログループ、群別、グルーピング)検査が繁用されている。これは HCV

の NS4 領域の抗原性が遺伝子型によって異なることを利用し、この領域の特異抗原 (C14-1、C14-2) を用いた抗原抗体反応によって血清学的に HCV をセロタイプ 1 型・2 型の 2 つのグループに分類する検査であり、ゲノタイプ 1a・1b がセロタイプ 1 型、ゲノタイプ 2a・2b がセロタイプ 2 型に相当する。C14-1、C14-2 に対する抗体のうち一方だけが認められる場合、または抗体価に 2 倍以上の明らかな差が認められた場合、セロタイプの判別が可能となる。

ただし、両者に対する抗体は存在するものの、抗体価が 2 倍以内であって明らかな差が認められない場合「判定保留」となる。また、両者に対する抗体が認められない場合「判定不能」と報告される。したがって、HCV RNA が陽性でゲノタイプ 1 型ないし 2 型であっても「判定保留」あるいは「判定不能」と報告される場合がある。「判定保留」あるいは「判定不能」という結果がそのままゲノタイプ 1 型・2 型以外の 3~6 型を意味するわけではないことに注意が必要である。この場合には保険適用外であるが極力ゲノタイプを測定し、ゲノタイプを決定することが推奨される。逆に HCV RNA が陰性でも抗体が残存している場合にはセロタイプが測定可能となることがある。

【Recommendation】

- 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 (グレード A)。
- ゲノタイプ検査の結果、ゲノタイプ 1 型 (1a、1b)、2 型 (2a、2b)、または 3~6 型であれば、それぞれのゲノタイプに応じた治療を行う (グレード A)。

5-2. ゲノタイプ 1 型

5-2-1. 基本的治療方針

C 型慢性肝炎に対して、従来 IFN をベースとした抗ウイルス治療が行われてきたが、2014 年より IFN フリーの DAA 併用 (IFN フリー抗ウイルス治療) が使用可能となった。IFN フリー抗ウイルス治療の登場により、注射の必要がなく、治療期間が短縮され、総じて副反応も軽微となり、さらに IFN 不適格・不耐用例や IFN 無効例に対しても 95%以上の症例で著効が得られるようになった。また、IFN フリー治療によるウイルス排除後の肝発癌抑制効果についても、新規肝発癌については IFN ベース治療と同等の発癌抑制効果が得られ、肝癌根治治療後についても抑制効果は同等であるとする報告が増加している。また 2019 年 3 月現在、IFN と併用できる DAA は発売されていない。以上より、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。

【Recommendation】

- 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 (レベル 1b、グレード A)。

5-2-2. 初回治療および再治療 (DAA 治療歴なし) における抗ウイルス薬の選択 (図 22)

5-2-2-1. 初回治療

初回治療のゲノタイプ 1 型症例に対する抗ウイルス治療としては、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ならびにグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の 3 レジメンを第一選択として推奨する。なお、Y93/L31 変異のない症例に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用は使用可能であるが、有効性、治療期間、薬剤相互作用の点からその意義は限定的であり、積極的な適応となる症例はない。

また、ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染例では、ゲノタイプを問わず有効性の高いグレカプレビル/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が推奨される。一方、抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療 (UDCA、SNMC) や Peg-IFN (IFN) 少量投与を行う。

5-2-2-2. 再治療 (DAA 治療歴なし)

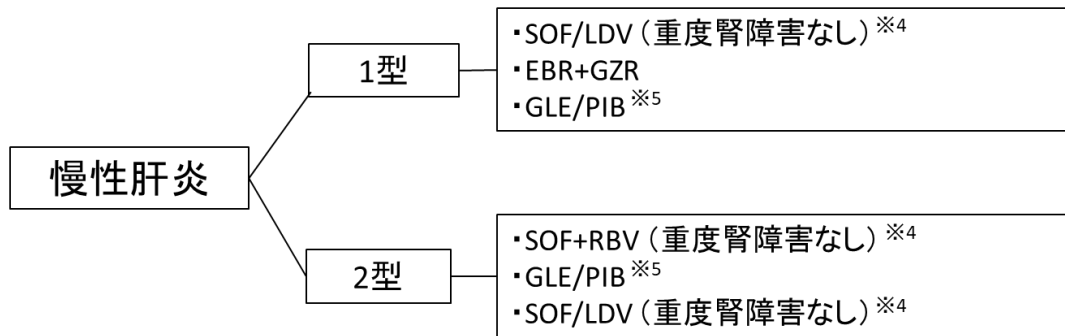
DAA を含む治療歴がなく、IFN 単独あるいは Peg-IFN (IFN)+リバビリン併用による前治療が行われ不成功であった症例に対する IFN フリー-DAA 併用による再治療効果は、前治療施行時の治療反応性とは無関係である。わが国のダクラタスビル+アスナプレビル併用の第 3 相試験では、前治療無効群においても SVR24 は 80.5%(70/87)であり、ソホスブビル/レジパスビル±リバビリン併用の国内第 3 相試験では、既治療例に対する SVR24 はリバビリンを併用しない群で 100%(88/88)、リバビリン併用群で 100%(87/87)であった。また、エルバスビル+グラゾプレビル併用の国内第 3 相試験における既治療例に対する SVR12 は 95.7%(89/98)と未治療例と同等であった。さらに、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相試験でも、未治療群 100%(77/77)、既治療群 96.6%(28/29)であった³⁰⁾。以上より、DAA を含まない前治療、すなわち IFN 単独あるいは Peg-IFN (IFN)+リバビリン併用における治療不成功例でも、IFN フリー-DAA 治療であれば高い SVR 率が期待できるため、初回治療の場合と同様の治療方針となる。

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型に対する第一選択は、ソホスブビル/レジパスビル配合錠(ただし重度の腎障害がない場合)、あるいはエルバスビル+グラゾプレビル併用、あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠である(レベル 1b、グレード A)。
- ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染例に対してはグレカプレビル/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が推奨される(レベル 5、グレード B)。
- 抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療 (UDCA、SNMC) や Peg-IFN (IFN) 少量投与を行う(レベル 2b、グレード B)。
- DAA を含まない前治療における治療不成功例でも、IFN フリー-DAA 治療であれば高い SVR 率が期待できるため、治療方針は初回治療の場合と同様である(レベル 2a、グレード A)。

図22 C型慢性肝炎(DAA治療歴なし)治療フローチャート

C型慢性肝炎^{※1}※2^{※3} (DAA治療歴なし)



※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療法を行う。

※2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても、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、pangenotype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/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。

※5 国内臨床試験におけるG/P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。

5-2-3. DAAを含む前治療不成功例に対する再治療における抗ウイルス薬の選択

5-2-3-1. IFN ベース DAA による前治療不成功例に対する再治療 (図 23)

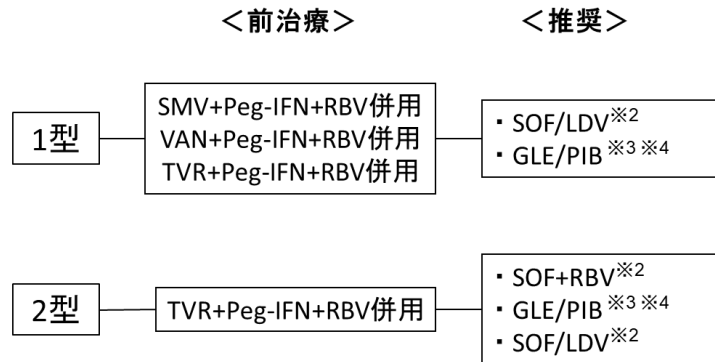
わが国においては、ゲノタイプ1型に対するシメプレビル、バニプレビルならびにテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用治療の不成功例がこれにあたる。いずれの治療においても、プロテアーゼ領域の耐性変異の存在が考えられる。このため、こうした症例に対する再治療には、プロテアーゼ阻害薬を含まないソホスブビル/レジパスビル配合錠、あるいはプロテアーゼ領域のアミノ酸変異に影響を受けないグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される。

シメプレビルあるいはバニプレビル併用の不成功例で誘導されたD168変異が、同じくプロテアーゼ阻害薬を含む治療であるダクラタスビル+アスナプレビル併用およびエルバスビル+グラゾプレビル配合錠の治療効果に及ぼす影響についてのエビデンスはなく、また国内・海外での試験におけるプロテアーゼ阻害薬治療歴のない症例の検討から、D168変異をもつ症例では同治療の著効率が低いことが想定される¹⁷⁴⁾。したがって現時点では、シメプレビルあるいはバニプレビル併用治療後のダクラタスビル+アスナプレビル併用ないしエルバスビル+グラゾプレビル併用による再治療は、原則として推奨されない。

一方、第1世代プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用の不成功例に対する第2世代プロテアーゼ阻害薬を含む抗ウイルス治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用、エルバスビル+グラゾプレビル併用)による再治療についても、現時点でエビデンスがないため、推奨されない。

図23 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBVによる前治療不成功例)治療フローチャート

C型慢性肝炎・代償性肝硬変 ゲノタイプ1型・2型^{※1}
(プロテアーゼ阻害剤+Peg-IFN+RBV前治療の非著効例)



※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/1.73m²)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 プロテアーゼ阻害剤+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。

【Recommendation】

- シメプレビル、バニプレビルならびにテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用の不成功例に対する再治療には、ソホスビル/レジパスビル配合錠あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- D168 変異ウイルスは、アスナプレビル、パリタプレビルのいずれに対しても交差耐性を有する(レベル 2a)。
- シメプレビルあるいはバニプレビル併用の不成功例では治療終了時 D168 変異ウイルスが高頻度に存在するため、シメプレビルあるいはバニプレビル併用後の症例に対する第 2 世代プロテアーゼ阻害薬を含む IFN フリー抗ウイルス治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用、エルバスビル+グラゾプレビル併用)の導入は、原則として推奨されない(グレード D)。
- 同様に、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用不成功例に対する第 2 世代プロテアーゼ阻害薬を含む抗ウイルス治療による再治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用、エルバスビル+グラゾプレビル併用)についても、現時点でエビデンスがなく、推奨されない(グレード D)。

5-2-3-2. IFN フリーDAA による前治療不成功例に対する再治療 (図 24)

5-2-3-2-1. プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬併用による前治療不成功例

プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬による前治療の不成功例で、薬剤耐性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、肝臓専門医によって検討されるべきである。

ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療をはじめとした IFN フリーDAA 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の有効性を検証する国内第 3 相試験が行われた。DAA 既治療例の内訳は、ゲノタイプ 1 型 32 例(ダクラタスビル+アスナプレビル 30 例、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 2 例)、ゲノタイプ 2 型 1 例(ソホスブビル+リバビリン)の計 33 例であり、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が 12 週投与された。全体の SVR 率は 94%(31/33)、ダクラタスビル+アスナプレビル治療不成功例に対する SVR 率は 93%(28/30)と高率であった。IFN フリーDAA 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の成績は市販後でも確認されている²¹⁵⁾。また、DAA 前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の国内第 3 相試験では、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリンの 24 週投与により、ダクラタスビル+アスナプレビル治療不成功 40 例中 39 例(98%)で SVR12 が得られた²¹⁴⁾。

このため、現時点では、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の不成功例に対する再治療においては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の 12 週投与、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリンの 24 週投与が第一選択である。ただし、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、およびソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン臨床試験の対象は少数であったため、治療前の薬剤耐性変異が両レジメンによる治療効果に及ぼす影響については、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。

特に、ダクラタスビル+アスナプレビル併用不成功例(30 例)において、ベースラインにおける NS5A 領域 P32 欠失を 2 例に認めたが、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠による治療が不成功となったのは、この P32 欠失が存在した 2 例だけであった。一方、DAA 前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の国内第 3 相試験では 5 例に P32 欠失を認めたが、このうち 12 週投与の 2 例中 2 例、24 週投与の 3 例中 2 例で SVR12 が得られた。NS3 プロテアーゼ阻害薬と NS5A 阻害薬で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の 5%程度に検出されると報告されていることに加え、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²¹⁶⁻²²⁰⁾。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、ダクラタスビル+アスナプレビル併用、およびそれ以外のレジメンによる 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。

一方、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ソホスブビル/レジパスビル配合錠の市販後治療成績として、概ね 60~70%の SVR12 率が報告されている²²¹⁾。しかし施設によって治療成績に

は差異があり、またソホスブビル/レジパスビル配合錠によって治療不成功となった場合に生じ得る耐性変異がその後の治療に対して及ぼす影響については結論が出ていない。したがって、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の不成功例に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠の使用は推奨されない。

【Recommendation】

- 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)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(レベル 2a)。
- 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(レベル 6、グレード A)。
- プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬(ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療)の不成功例に対する再治療においては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン併用 24 週投与が第一選択である(レベル 2a、グレード B)。
- ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の不成功例に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠の使用は推奨されない(グレード D)。

5-2-3-2-2. ソホスブビル/レジパスビル配合錠による前治療不成功例

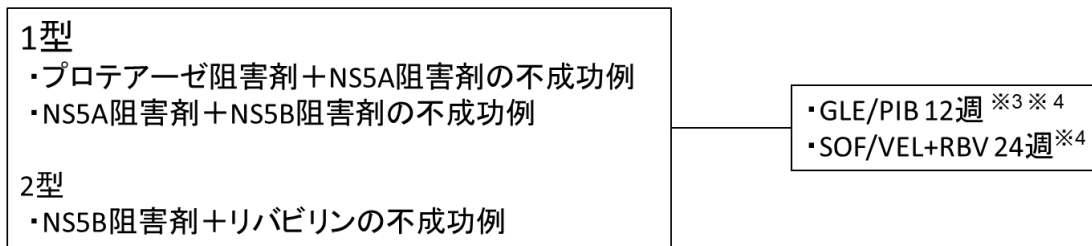
実臨床におけるソホスブビル/レジパスビル配合錠の SVR12 率が諸施設から報告されている。これによれば SVR12 率は概ね 95~100%であり、少数例ではあるがソホスブビル/レジパスビル配合錠による治療不成功例が存在する。これらの症例に対しては、エルバスビル+グラゾプレビル併用が有効な可能性はあるが、現時点でエビデンスがない。一方グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠については市販後の臨床試験でソホスブビル/レジパスビル配合錠治療不成功例に対する有効性が示されつつある²¹⁶⁻²²⁰⁾。また、DAA 前治療不成功例に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の国内第 3 相試験では、ソホスブビル/レジパスビル配合錠治療不成功例が 11 例組み入れられ、全例(100%)で SVR12 が達成された²¹⁴⁾。従って、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の治療不成功例に対しては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与、またはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン 24 週投与を推奨する。

【Recommendation】

- ソホスブビル/レジパスビル配合錠による治療不成功例に対しては、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与、またはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン 24 週投与を推奨する(レベル 2a、グレード B)。

図24 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(IFNフリーDAAによる
前治療不成功例)治療フローチャート

C型慢性肝炎・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、オムピタスビル/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、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。**

5-3. ゲノタイプ2型

5-3-1. 基本的治療方針

ゲノタイプ1型同様、IFNフリー治療の登場により、注射の必要がなく、治療期間が短縮され、副作用も軽微となり、さらに有効性も向上した。SVR達成後の肝発癌抑制効果についても徐々にエビデンスが累積されつつあり、現時点でC型肝炎に対する抗ウイルス治療は、ゲノタイプ2型においても、初回治療、再治療ともDAA併用によるIFNフリー治療が施行されるべきである。また、ゲノタイプ1型と2型の混合感染例では、すべてのゲノタイプに有効なパンジェノ型であるグレカプレビル/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が推奨される。一方、抗ウイルス治療を行わない場合、ALTが異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC)やPeg-IFN(IFN)少量投与を行う。

5-3-2. 初回治療および再治療(DAA治療歴なし)における抗ウイルス薬の選択(図19)

ゲノタイプ2型の初回治療・再治療のいずれにおいてもソホスブビル+リバビリン併用(ただし重度の腎障害がない場合)、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、ないしソホスブビル/レジパスビル配合錠(ただし重度の腎障害がない場合)が第一選択である。また、ゲノタイプ1型と2型の混合感染例では、ゲノタイプを問わず有効性の高いグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、ソホスブビル/レジ

パスビル配合錠が推奨される。抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC)や Peg-IFN (IFN)少量投与を行う。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 2 型に対する第一選択は、ソホスブビル+リバビリン併用(ただし重度の腎障害がない場合)、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、あるいはソホスブビル/レジパスビル配合錠(ただし重度の腎障害がない場合)である(レベル 1b、グレード A)。
- 初回治療でも DAA を含む治療歴のない症例での再治療でも有効性に差はない(レベル 1b、グレード A)
- ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染例に対してはグレカプレビル/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が推奨される(レベル 5、グレード B)。
- 抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC)や Peg-IFN (IFN)少量投与を行う(レベル 2b、グレード B)。

5-3-3. DAA を含む前治療不成功例に対する再治療における抗ウイルス薬の選択

5-3-3-1. IFN ベース DAA による前治療不成功例に対する再治療

前治療テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用による不成功例に対しても、ソホスブビル+リバビリン配合錠、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠、あるいはソホスブビル/レジパスビル配合錠が推奨される。

5-3-3-2. IFN フリーDAA による前治療不成功例に対する再治療

多施設共同研究による実臨床におけるゲノタイプ 2 型に対するソホスブビル+リバビリン併用治療の SVR12 率は 94%(144/153 例)と報告されており¹⁸²⁾、その他各施設からの報告でもソホスブビル+リバビリン併用の SVR12 率は概ね 90~100%となっている。

ソホスブビル+リバビリン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の有効性を検証する市販後国内多施設共同研究の結果が発表されている²²²⁾。ゲノタイプ 2 型でソホスブビル+リバビリンによる前治療不成功であった 13 例(慢性肝炎 7 例・肝硬変 6 例、年齢中央値 65 歳)に対してグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与が行われ、全例で SVR12 が達成された。また、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の国内第 3 相試験でもゲノタイプ 2 型ソホスブビル+リバビリン治療不成功例 11 例が組み込まれ、10 例(91%)で SVR12 が達成された。以上より、ソホスブビル+リバビリン併用の治療不成功例に対してはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン 24 週投与を推奨する。

【Recommendation】

- ソホスブビル+リバビリン併用の治療不成功例に対してはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン 24 週投与を推奨する(エビデンスレベル 2a、グレード B)。

6. 肝硬変に対する治療戦略

6-1. 基本的治療方針

肝予備能が保たれ、黄疸、腹水、肝性脳症、胃・食道静脈瘤出血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であり、代償性肝硬変では積極的な抗ウイルス治療の必要性が高い。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、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^{146, 147)}、IFN ベース治療が抗ウイルス治療の中心だった時代には肝硬変症例における HCV 排除は困難であった。一方、2014 年以降 IFN フリー DAA 製剤が次々と承認・発売され、ゲノタイプ 1 型・2 型 C 型代償性肝硬変に対して保険適用となったことから、肝硬変患者においても慢性肝炎同様 IFN フリーの DAA による HCV 排除が可能となった。ただし、わが国ではいずれのレジメンにおいても非代償性肝硬変に対する投与は適用外であり、Child-Pugh 分類 grade B 症例に対する使用も避けるべきである。特に NS3 阻害薬は非代償性肝硬変では血中濃度が著しく上昇するため、NS3 阻害薬を含むレジメンは禁忌である。また市販後の成績では、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、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+リバビリン併用いずれも代償性肝硬変症例において重篤な副作用や死亡例が報告されており、代償性肝硬変症例における抗ウイルス治療であっても副作用の発現に十分注意する必要がある。

一方、非代償性肝硬変に対しても 2019 年 1 月ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が製造販売承認され、抗ウイルス治療が可能となった。

【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 IFN フリー DAA 製剤による抗ウイルス治療を行う(レベル 1a、グレード A)。
- 市販後の成績では、代償性肝硬変症例において重篤な副作用や死亡例が報告されており、肝予備能が低下した代償性肝硬変症例における抗ウイルス治療では副作用の発現に十分注意する必要がある(レベル 5、グレード A)。

6-2. ゲノタイプ 1 型

6-2-1. Peg-IFN+リバビリン併用治療

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治療が、ウイルス量やゲノタイプにかかわらず保険適用となった。しかし、IFN フリー治療が中心となっている現在では、慢性肝炎同様 IFN ベース抗ウイルス治療は 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。代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2b の標準投与量は 1.0 μ g/kg/週、Peg-IFN α -2a の標準投与量は 90 μ g/週である。

6-2-2. ダクラタスビル+アスナプレビル併用

IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例を対象としたダクラタスビル+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(+リバビリン)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。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。しかし、副反応や治療期間、薬剤相互作用の面からダクラタスビル+アスナプレビル併用の意義は限定的であり、積極的な適応となる症例はない。

6-2-3. ソホスブビル/レジパスビル配合錠

わが国における国内第 3 相試験では、ソホスブビル/レジパスビル配合錠±リバビリン併用 12 週投与が行われ、ゲノタイプ 1 型 C 型代償性肝硬変の初回治療例での SVR 率は、ソホスブビル/レジパスビル群で 100%(13/13 例)、リバビリン併用群で 92%(11/12 例)であり、既治療例では、いずれも 100%(28/28 例)、100%(23/23 例)であった。また、ソホスブビル/レジパスビル配合錠併用では、有害事象による投与中止は認めなかった。この結果を受けて、わが国では、初回治療、再治療にかかわらず、ソホスブビル/レジパスビル配合錠(12 週投与)が保険適用となっている。なお、ソホスブビル/レジパスビル配合錠は非代償性肝硬変症例に対する保険適用がなく、安全性も確認されていない。

6-2-4. エルバスビル+グラゾプレビル併用

エルバスビル+グラゾプレビル併用の国内第 3 相試験では、代償性肝硬変に対してオープンラベルでグラゾプレビル 100 mg+エルバスビル 50 mg の 12 週投与が行われた。その結果、SVR12 率は 97.1%(34/35 例)であり、慢性肝炎例と同様の治療成績が得られた。安全性にも大きな問題はなく、目立った副作用はみられなかった。ただし、非代償性肝硬変は国内試験の対象となっておらず、Child-Pugh 分類 grade B および 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。

6-2-5. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠

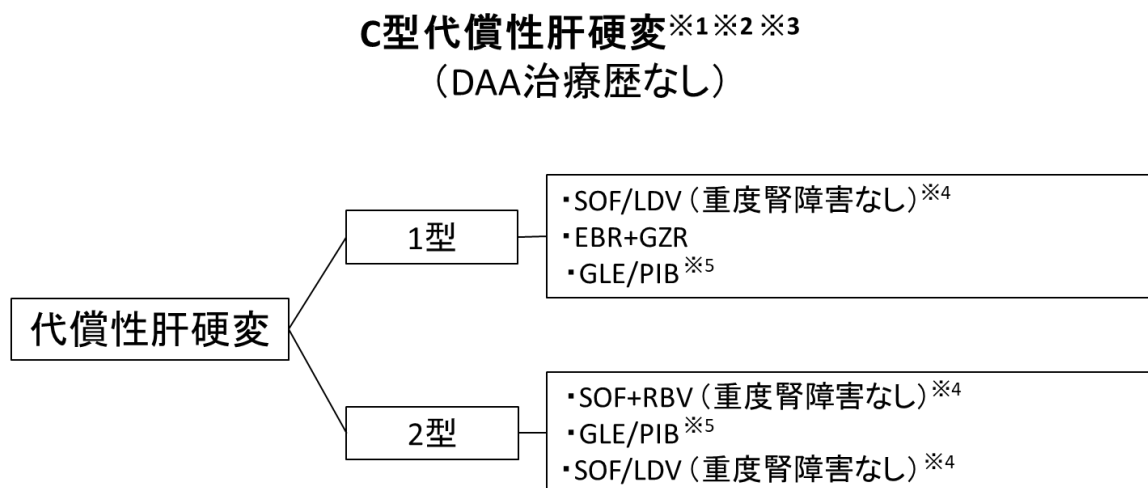
グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相臨床試験では、代償性肝硬変に対してオープンラベルでグレカプレビル(300mg)/ピブレンタスビル(120mg)の 12 週投与が行われた。その結果、SVR12 率はゲノタイプ 1 型 100%(38/38 例)であり、慢性肝炎例と同様良好な治療成績が得られた。安全性にも大きな問題はなく、問題となるような副作用はみられなかった。ただし、やはり非代償性肝硬変は国内臨床試験の対象となっておらず、Child-Pugh 分類 grade B および C 症例における安全性は確認されていない。添付文書上禁忌として記載されているのは Child-Pugh 分類 grade C のみであるが、Child-Pugh 分類 grade B 症例へのグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠使用も避けるべきである。

6-2-6. ゲノタイプ 1 型における抗ウイルス治療の選択(図 25)

初回治療および再治療(DAA 治療歴なし)のいずれにおいても、慢性肝炎同様にソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併用、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が第一選

扱である。ただし、重度の腎障害がある症例、透析例ではソホスブビル/レジパスビル配合錠は禁忌である。また、ソホスブビル/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/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない。

図25 C型代償性肝硬変(DAA 治療歴なし)治療フローチャート



- ※1 ソホスブビル/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、ないし使用するべきではない。DAA治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビ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法においても、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 pangenotype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/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。
- ※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。

ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染例では、慢性肝炎同様ゲノタイプを問わず有効性の高いグレカプレビル/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が推奨される。抗ウイルス治療を行ってもウイルス排除が得られない場合、あるいは抗ウイルス治療の適応がない場合に、ALT 値が異常(30 U/L 超)である症例では肝底護剤による治療(UDCA、SNMC)、あるいは Peg-IFN(IFN)少量投与を行う。肝硬変に対する IFN または Peg-IFN の少量維持治療は、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^{34, 36, 223})。しかし、すべ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。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 1 型の代償性肝硬変では、初回治療および再治療(DAA 治療歴なし)のいずれにおいても、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、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が第一選択である。(レベル 1a、グレード A)。

- ダクラタスビル+アスナプレビル併用、ソホスブビル+リバビリン併用、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、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠は 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(グレード D)。
- グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の Child-Pugh 分類 grade B および C 症例における安全性は確認されていない。Child-Pugh 分類 grade B および C 症例へのグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠使用は避けるべきである(グレード D)。
- 重度の腎障害がある症例、透析例ではソホスブビル/レジパスビル併用治療は禁忌である(グレード D)。
- DAA 治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない(グレード D)。
- 抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC) や Peg-IFN (IFN)少量投与を行う(レベル 2b、グレード B)。

6-3. ゲノタイプ2型

6-3-1. ソホスブビル+リバビリン併用

海外第 3 相試験での POSITRON 試験では、ゲノタイプ 2 型の初回治療代償性肝硬変での SVR は 94%であった¹⁷⁸⁾。Peg-IFN+リバビリンの前治療歴のあるゲノタイプ 2 型に対する FUSION 試験では、ソホスブビル+リバビリン併用 12 週間の代償性肝硬変での SVR は 60%であった¹⁷⁸⁾。VALANCE 試験では肝硬変 9 例の SVR は 78%であった¹⁷⁹⁾。国内第 3 相試験では、肝硬変では全体の SVR12 は 94%(16/17 例)、初回治療では 100%(8/8 例)、既治療では 89%(8/9 例)であった。肝硬変の有無により副作用の発現頻度と重篤度に差はなかった¹⁸¹⁾。

6-3-2. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠

グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠はゲノタイプを問わず有効性が高い。グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第 3 相臨床試験では、12 週投与によりゲノタイプ 2 型でも 100%(18/18 例)の SVR12 率であった。ただし、Child-Pugh 分類 grade B および C 症例へのグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠使用も避けるべきである。

6-3-3. ソホスブビル/レジパスビル配合錠

国内第 3 相試験での C 型代償性肝硬変での SVR 率は 89%(16/18 例)、初回治療では 92%(11/12 例)、既治療では 83%(5/6 例)であった¹⁹⁰⁾。また、肝硬変の有無により副作用の発現頻度と重篤度に大きな差はなかった。Child-Pugh 分類 grade B および C 症例へのソホスブビル/レジパスビル配合錠使用は避けるべきである。

6-3-4. ゲノタイプ2型における抗ウイルス治療の選択(図 25)

ゲノタイプ2型の代償性肝硬変ではソホスブビル+リバビリン併用ならびにグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠(12 週投与)が推奨される。ただし、重度の腎障害がある症例、透析例ではソホスブビル+

リバビリン併用ならびにソホスブビル/レジパスビル配合錠は禁忌である。また、いずれのレジメンも Child-Pugh 分類 grade B または C の症例には使用すべきではない。

いずれの場合においても、抗ウイルス治療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、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC)を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量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。

【Recommendation】

- ゲノタイプ2型の代償性肝硬変ではソホスブビル+リバビリン併用、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/レジパスビル配合錠が推奨される(エビデンスレベル 1a、グレード A)。
- いずれの IFN フリーDAA も 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(グレード D)。
- グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の Child-Pugh 分類 grade B および C 症例における安全性は確認されていない。Child-Pugh 分類 grade B および C 症例へのグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠使用は避けるべきである(グレード D)。
- 重度の腎障害がある症例、透析例ではソホスブビル+リバビリン併用ならびにソホスブビル/レジパスビル配合錠は禁忌である(グレード D)。
- 抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、肝庇護剤による治療(UDCA、SNMC)や Peg-IFN (IFN)少量投与を行う(レベル 2b、グレード B)。

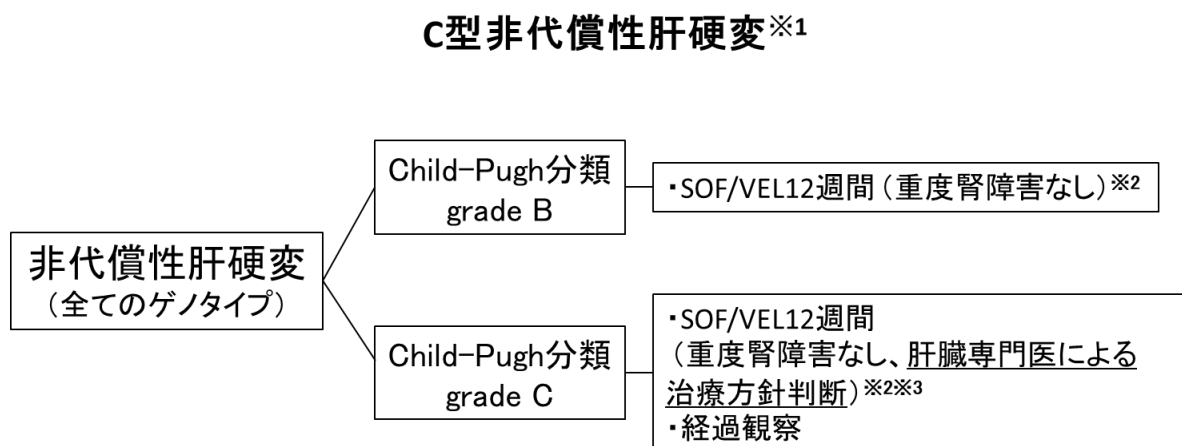
6-4. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療(図 26)

非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療は、当初、わが国ではいずれの DAA 治療のレジメンにおいても適用外であり、Child-Pugh 分類 grade B 症例に対する使用も避けるべきとされていたが、2019 年 1 月、わが国において、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が非代償性肝硬変に対して製造販売承認された。国内臨床試験の結果は、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間投与における全体の SVR12 率は 92%であり、Child-Pugh 分類 grade B 症例で 95% (38/40)、Child-Pugh 分類 grade C 症例で 80% (8/10)であった²¹²⁾。もともと、この試験では Child-Pugh 分類 grade C の症例は 10 例のみであり、さらに Child-Pugh スコア 13~15 点は 1 例も含まれず、全例が 10~12 点であった。また、対照としてリバビリン併用のソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週間投与が 51 例に行われたが、このうち Child-Pugh 分類 grade C 症例の 3 例が原病の進行により死亡した(食道静脈瘤出血、敗血症、肝細胞癌)。

したがって、現時点では、Child-Pugh 分類 grade C 症例の中でも Child-Pugh スコア 13~15 点の症例に対する同薬剤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。

また、DAA 前治療不成功例に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠を使用する場合、慢性肝炎・代償性肝硬変であればソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン併用 24 週が選択される。しかし、重度肝障害症例に対するリバビリンの使用は禁忌であるため、DAA 前治療不成功であった非代償性肝硬変ではソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリンの併用は保険適用外であり、使用すべきでない。一方、このような症例に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与は肝臓専門医の判断において選択肢となる。しかし、非代償性肝硬変に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与を行った国内第 3 相試験では NS5A 阻害薬を含む DAA 前治療不成功例は除外されており、その有効性は明らかになっていない²¹²⁾。この場合も Child-Pugh スコア 13~15 点の症例に対して投与する場合には極めて慎重な経過観察が望ましい。

図26 C型非代償性肝硬変治療フローチャート



※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。

【Recommendation】

- ダクラタスビル+アスナプレビル併用、ソホスブビル+リバビリン併用、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、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の非代償性肝硬変に対する使用は適用外であり、Child-Pugh 分類 grade B 症例に対する使用も避けるべきである。特に NS3 阻害薬を含むレジメンは禁忌である(グレード D)。
- 非代償性肝硬変に対してはソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与が選択肢となる(レベル 2a、グレード B)
- ただし現時点では、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 12 週投与の安全性は十分担保されていない。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

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(レベル 2a、グレード C1)。

- 重度肝障害症例に対するリバビリンの使用は禁忌であるため、DAA 前治療不成功であった非代償性肝硬変ではソホスブビル/ベルパタスビル配合錠+リバビリン併用 24 週投与は保険適用外であり、使用すべきでない(グレード D)。
- DAA 前治療不成功であった非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 週投与は肝臓専門医の判断において選択肢となる。しかし、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠 12 週投与の国内第 3 相試験では NS5A 阻害薬を含む DAA 前治療不成功例は除外されており、有効性は明らかになっていない(レベル 2a、グレード C1)。

7. special population に対する治療戦略

7-1. HBV 共感染例

C 型慢性肝炎に B 型肝炎感染を合併する頻度は海外では 2~10%と報告されているが²²⁴⁾、これは日本より HBV の侵淫度の高い国のデータであり、国内での頻度はこれよりも低いと考えられる。B 型肝炎を合併した C 型肝炎の場合、増殖の盛んなウイルスはどちらか一方だけであることが一般的である。これはウイルス相互の干渉作用によるものと説明されている。C 型肝炎の活動性が強く、HBV の増殖は抑制されている場合が多い²²⁵⁾。どちらのウイルスが肝障害の原因となっているかについては、臨床経過を観察し、それぞれのウイルス量の変動と肝機能の変動との関係から判断する²²⁶⁾。

HBV 共感染では HCV 単独感染よりも線維化が進展しやすく、肝硬変への進行の頻度も高いため²²⁷⁾、より積極的な治療が望ましい。従来、HBV 共感染を伴った C 型慢性肝炎に対しては、HCV 単独感染同様、Peg-IFN+リバビリン併用が行われてきたが²²⁸⁾、共感染例での奏効率は、単独感染例と同等あるいは少し低いとされてきた²²⁸⁾。今後は、HCV 単独感染例同様、IFN フリー DAA 併用による治療が推奨される。治療適応に関しては HCV 単独感染例と同様である⁶⁶⁾。

ただし、HBV と HCV の重複感染例、あるいは現時点における HBV 感染がない HBV 既往感染例における HCV 感染例に対して、HCV に対する抗ウイルス治療を単独で行うと、HBV の再活性化および重症肝炎が起こる可能性があり、厳重な注意が必要である。Peg-IFN+リバビリン併用治療を行うと、HBV の再活性化が約 3 割の症例で起こることが報告されている^{229, 230)}。IFN フリーの DAA 併用では、海外からソホスブビル+シメプレビル併用治療やソホスブビル/レジパスビル併用治療の施行例において、IFN 同様、HCV 排除後に HBV の再活性化およびそれに伴う重症肝炎が生じたと報告されており、症例の中には HBV 既往感染例も含まれている^{231, 232)}。また国内でも、HBs 抗原陽性の HBV 共感染例に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用治療開始後、HCV RNA 量が低下する一方で HBV 再活性化が生じたという事例が生じており²³³⁾、死亡例も報告されている²³⁴⁾。こうした症例では HCV 感染が HBV の増殖を抑えていたものと考えられる。したがって、HBV 共感染例、あるいは HBV 既往感染例に対する抗 HCV 治療においては HBV の再活性化に厳重な注意が必要である。まず、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し、HBV 共感染であることが判明した症例では、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^{66, 231})。また、ALT の上昇時には抗 HCV 治療中だけでなくとも HBV の再活性化の可能性を考え、HBV DNA 量を測定することが望ましい。さらに既往感染例でも、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こと。ことに免疫抑制状態にある患者の場合は治療終了後に再活性化がみられる可能性があり注意が必要である。

なお、ソホスビル/レジパスビル併用治療では、薬剤相互作用によって B 型肝炎に対して投与されているテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩の血中濃度が上昇する可能性があり、共感染の場合には注意しなければならない。一方、共感染例に対する抗 HCV 治療中に HBs 抗原量が減少する例もあるが、その多くはベースラインの HBs 抗原量の少ない例である²³⁵)。治療 5 年後に 30%の症例で HBs 抗原が消失したという報告もある²³⁶)。さらに肝細胞癌の発生も抑えられることが報告されている²³⁷)。

【Recommendation】

- HBV 共感染では HCV 単独感染よりも線維化が進展しやすく、肝硬変への進行の頻度も高いため、より積極的な治療が望ましい(レベル 2b、グレード A)。
- HBV 共感染例に対しては HCV 単独感染例同様 IFN フリー DAA 併用による治療が推奨される(レベル 2b、グレード A)。
- 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(レベル 5、グレード A)。
- HBV 共感染例に対する抗 HCV 治療においては、HBV の再活性化に厳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(レベル 5、グレード A)。
- 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(レベル 5、グレード B)。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(レベル 5、グレード A)。

7-2. HIV 共感染例

7-2-1. 疫学と自然経過

わが国における HIV 感染患者のうち HCV 重複感染の頻度は約 20%である²³⁸)。HCV 重複感染の頻度は感染経路によって大きく異なり、HIV 合併血友病患者で 97%に、また男性同性愛者で 4%に HCV 重複感染を認める。HIV 感染症に対する多剤併用治療 (highly active antiretroviral therapy; HAART、最近では antiretroviral therapy; ART) の進歩によって日和見感染などのエイズ関連死は減少し、非エイズ関連死が増加している。欧米の報告では、肝疾患関連死は非エイズ関連死の中でも悪性腫瘍に次いで 2 番目に多く²³⁹)、その大半は肝炎ウイルス、中でも HCV によるものと想定される。しがたって HIV に合

併する HCV に対する治療は HIV 感染症対策の中でも重要な位置を占めている。HCV 感染症の側から HIV 感染者の割合を調べた成績はないが、薬物静注者においては HCV 感染者の約 7 分の 1 が HIV に感染しているという成績がある²⁴⁰⁾。

HIV 感染症の合併がある場合、C 型肝炎単独よりも線維化が進展しやすく、肝硬変の頻度もより高いことを多くの解析が示しているため²⁴¹⁻²⁴³⁾、より積極的な治療が望ましい。

日本における HIV 共感染例のうち 700 人程度は血液製剤の使用による感染例である。こうした例ではゲノタイプ 1a 型や 3a 型といった、HCV 単独感染例では 1~2%に認められるにすぎない遺伝子型が 10%以上に認められる。複数の遺伝子型が混在している場合もある²⁴⁴⁾。抗 HCV 治療のレジメンは遺伝子型により異なることを鑑みると、HIV 共感染例に対する抗 HCV 治療を行う際は、特に血液製剤による感染例では事前に HCV ゲノタイプ測定 (保険適用外)を行い、適切な抗 HCV 治療を選択することが推奨される。

7-2-2. HIV 共感染例に対する抗ウイルス治療

7-2-2-1. IFN ベース抗ウイルス治療

HIV 共感染の C 型肝炎に対しては単独感染同様 Peg-IFN+リバビリン併用が標準治療であった。治療により非代償期への進展抑止、肝細胞癌発生抑止、肝疾患関連死を減少させることができる²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾。しかしながら抗ウイルス効果は HCV 単独感染例に比べ低かった^{248, 249)}。その理由としては樹状細胞機能の低下、IP-10 の産生低下、IL28B の遺伝子多型²⁵⁰⁾、アドヒアランスの低さなどが挙げられている。

プロテアーゼ阻害薬と Peg-IFN+リバビリン併用治療との併用に関してはテラプレビルとの併用²⁵¹⁾、シメプレビルとの併用²⁵²⁾の成績が報告されている。いずれも HCV 単独感染に比べ SVR 率はやや低かった。

7-2-2-2. IFN フリー抗ウイルス治療

ダクラタスビル+アスナプレビル併用は HIV 共感染例にはほとんど使用されない。抗 HIV 薬とアスナプレビルとの相互作用があること、わが国の HIV 共感染例ではダクラタスビル+アスナプレビル併用の治療効果が低いゲノタイプ 1a 型症例が多いことが理由である。

一方、ソホスビルは HIV 共感染例に対しても高い効果を示す。海外の報告によれば、ゲノタイプ 1 型の症例ではソホスビル/レジパスビル併用治療 (12 週間)により、治療歴の有無にかかわらず 95%以上の SVR が得られるとされている^{253, 254)}。エルバスビル+グラゾプレビル併用治療でも同程度の高い有効性が示されている²⁵⁵⁾。また、ゲノタイプ 2 型症例ではソホスビル+リバビリン併用治療 (12 週間)により、治療歴の有無にかかわらず 90%以上の SVR が得られる^{256, 257)}。つまり、HCV ゲノタイプ 1 型・2 型に関しては、HCV 単独感染と HIV 共感染の治療効果に差は認めない。ただし、HCV 単独感染例と同様、肝硬変を背景肝疾患に持つ場合、特に前治療無効例での治療効果はやや低い。

7-2-2-3. DAA を抗 HIV 治療と併用する際の注意

DAA 併用治療に用いるプロテアーゼ阻害薬 (アスナプレビル、パリタプレビル、グラゾプレビル、グレカプレビル)は抗 HIV 薬との相互作用があるため、HIV 感染に対する治療には、これらの薬剤と薬剤相互

作用の問題がない抗 HIV 薬(ラルテグラビル、ドルテグラビルなどのインテグラーゼ阻害薬、テノホビル/エムトリシタビン、ラミブジンなど一部の核酸型逆転写酵素阻害薬)を選択することが推奨される。また、NS5A 複製複合体阻害薬であるレジパスビルは、抗 HIV 薬としても使用されるテノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩の血中濃度を上昇させることが報告されている。いずれにしても抗 HIV 薬との併用に関しては、国外のガイドライン(アメリカ肝臓学会ガイドラインなど)を参照の上、HIV の専門家に相談して行うことが推奨される。

【Recommendation】

- HIV 共感染に対しては IFN フリーDAA 製剤が第一選択である(レベル 2a、グレード A)。
- HCV 単独感染例と同一のレジメンで治療を行う(レベル 2a、グレード C1)。
- DAA の選択にあたっては薬剤相互作用に十分に留意する(レベル 2a、グレード C1)。

7-3. ゲノタイプ 3~6 型

前述の通り、HCV のゲノタイプ検査には保険適用がなく、日常臨床ではセロタイプ(セログループ、群別、グルーピング)検査が繁用されている。ゲノタイプ 3~6 型の場合セロタイプ検査では「判定保留」あるいは「判定不能」が得られる。ただし、ゲノタイプ 1 型ないし 2 型でも「判定保留」あるいは「判定不能」という結果となることがあるため、「判定保留」あるいは「判定不能」という結果となったからといってすぐにゲノタイプ 3~6 型と即断するのではなく、極力ゲノタイプ検査を行うべきである。「判定保留」あるいは「判定不能」の場合の治療推奨を表 12 に示す。

7-3-1. ゲノタイプ 3 型

ゲノタイプ 3 型は南アジアや欧州では最も多い遺伝子型である。わが国ではゲノタイプ 3 型の患者はごく少数であるが、血液製剤による HCV 感染者では 15%程度にみられる。ゲノタイプ 3 型の症例は高率に脂肪肝を伴い²⁵⁸⁾、線維化の進展も速く²⁵⁹⁾、また肝細胞癌のリスクも高い²⁶⁰⁾。Peg-IFN+リバビリン併用の治療効果が不良であるため²⁶¹⁾、IFN フリーDAA 治療の役割が他のゲノタイプ以上に期待される。海外から HIV 共感染(ゲノタイプ 3 型)に対する IFN フリーDAA 治療の成績が公表されている。ソホスブビル+リバビリン併用が行われるが、ゲノタイプ 2 型と同じ 12 週の投与では十分な効果は上がらず、24 週投与によりはじめて 80%以上の SVR が達成可能である。海外で行われたゲノタイプ 3 型に対する試験では、全体で 84~85%の SVR が得られた^{179, 262)}。ただし、慢性肝炎患者では 86.5~90.5%の SVR だったのに対し、代償性肝硬変患者では 68.3~78.6%と、代償性肝硬変患者ではやや治療成績が低下している^{179, 262)}。HIV 共感染ゲノタイプ 3 型患者でも成績はほぼ同等である^{256, 257)}。

わが国においても小規模ではあるが、HIV に共感染しているゲノタイプ 3 型の C 型慢性肝炎または C 型代償性肝硬変患者 4 例を対象としたソホスブビル+リバビリン 24 週投与による試験が行われ、4 例中 3 例で SVR12 が達成された。投与期間中に有害事象は認められず、試験薬の中止または用量調節に至った患者も認められなかった²⁶³⁾。この結果に基づき 2017 年 3 月、わが国でもゲノタイプ 3 型に対するソホスブビル+リバビリン 24 週併用治療が承認された。

ただし、添付文書には「セログループ 1(ジェノタイプ 1)またはセログループ 2(ジェノタイプ 2)のいずれにも該当しない患者」と記載され¹⁸³⁾、セロタイプ 1 型・2 型のいずれとも判定できない患者に対してソホスブビル+リバビリン 24 週併用治療が使用可能である、と誤解されかねない表現となっている。しかし、HCV ゲノタイプ 1 型ないし 2 型でもセロタイプ測定で判定保留・判定不能という結果となり得ることを踏まえ、判定保留・判定不能となった場合には極力 HCV ゲノタイプ測定を行い、ゲノタイプ 3 型であることを確認する。

また、2017 年 9 月に承認されたグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠はパンジェノ型であり、ゲノタイプ 1~6 型すべてに有効性が認められる。わが国ではゲノタイプ 3 型に対し第 3 相試験が行われ、DAA 未治療の慢性肝炎・肝硬変それぞれ 10 例、2 例に対しグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週投与が行われた結果、SVR12 率は 80%(8/10)、100%(2/2)であった。したがって、ソホスブビル+リバビリン 24 週併用に比べ投与期間が短く、有効性も高い上、組み入れられた症例数も多いことから、ゲノタイプ 3 型に対してはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の 12 週投与が第一選択として推奨される。

7-3-2. ゲノタイプ 4~6 型

上記のように、ソホスブビル+リバビリン 24 週併用治療に対しては「セログループ 1(ジェノタイプ 1)またはセログループ 2(ジェノタイプ 2)のいずれにも該当しない患者」が効能追加となっており¹⁸³⁾、ゲノタイプ 1~3 型以外に対する治療も可能である。もっとも、ゲノタイプ 4 型、6 型については海外における試験も行われているが、わが国では使用経験がない。同様にグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠についてもゲノタイプ 1~3 型以外症例は第 3 相試験に組み入れられていない。したがって、ゲノタイプ 4~6 型に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週治療、ソホスブビル+リバビリン 24 週併用治療の適応判断は、治療待機も選択肢とした上で、肝病変の進展度などを考慮に入れた発癌リスクならびに同治療で起こり得る副反応を十分に勘案して決定することが望ましい。

【Recommendation】

- 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(レベル 2a、グレード A)。
- 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 週投与が第一選択である(レベル 2b、グレード A)。
- ゲノタイプ 4~6 型に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠 12 週治療、ソホスブビル+リバビリン 24 週併用治療の適応判断は、治療待機も選択肢とした上で、肝病変の進展度などを考慮に入れた発癌リスクならびに同治療で起こり得る副反応を十分に勘案して決定する(レベル 6、グレード C1)。

表12 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(セロタイプ判定保留・判定不能例)[※]

ゲノタイプ	初回治療	Peg-IFN+RBV 治療不成功例
1型・2型	(1型・2型フローチャートに従う)	
3型～6型	1. GLE/PIB(12週) 2. SOF+RBV(24週)	1. GLE/PIB(12週) 2. SOF+RBV(24週)

* 極力 HCV ゲノタイプ検査を行ってゲノタイプを決定すること。

7-4. 腎機能障害・透析例

7-4-1. 腎機能障害・透析患者における HCV 感染の現状

慢性腎臓病 (chronic kidney diseases; CKD) 患者における HCV 感染率は一般人口より高く、3.9～7.9%と報告されており²⁶⁴⁻²⁶⁶⁾、腎機能が低下し CKD のステージが進行するほど HCV 抗体陽性率は上昇する^{264, 265)}。HCV 抗体陽性者は陰性者と比較して、1992 年以前に輸血や大きな手術を受けた頻度が高く、成因不明の腎疾患が多く、ALT が高い²⁶⁶⁾。CKD 患者において、HCV 感染は腎機能低下のリスクである²⁶⁵⁾。

また、透析患者においても HCV 感染は重大な問題である。日本透析医学会の集計によれば、2014 年末現在、わが国における透析患者数は約 32 万人であるが、透析患者における HCV 抗体陽性率は、2007 年の透析医学会の調査では 9.84%²⁶⁷⁾、2010 年の Ohsawa らの報告では 11.0%であった²⁶⁸⁾。HCV 抗体陽性症例のうち HCV 持続感染者の割合は、2007 年の透析医学会の調査では 64%(血中 HCV RNA 陽性)²⁶⁷⁾、Ohsawa らの報告では 58.9%(HCV コア抗原陽性)であり、後者では透析患者全体における HCV 持続感染者の割合を 6.5%と報告している²⁶⁸⁾。透析施設の厳格な感染コントロールにより、透析患者における HCV 抗体陽性率は 1999 年以降年々低下しているものの(表 13)、男性、また、血液透析を長く受けている患者ほど HCV 抗体陽性率が高い(表 14)²⁶⁷⁾。医療の進歩により、長期透析患者が増加し生存期間が延長しているが、透析患者では HCV 感染のため生命予後が不良であることが示されている。Fabrizi らのメタ解析では、7 つの臨床研究 11,589 例の検討で、HCV 感染透析患者の生命予後が HCV 非感染透析患者に比して有意に不良であり、相対リスクは 1.34 であったことが示されている。また、HCV 感染者では非感染者と比較して、肝細胞癌や肝硬変など肝疾患に関連した死因が 5.89 倍多い²⁶⁹⁾。

このように HCV 感染は、透析患者では生命予後を悪化させていることが明らかになっている。また、透析患者において、抗ウイルス治療は HCV 感染者本人の生命予後を改善するのみならず、感染源をなく

すという意味もある。現在、透析患者の新規 HCV 感染のほとんどは院内感染と考えられており、院内感染防止の観点からも HCV 感染者への抗ウイルス治療を検討すべきである²⁷⁰⁾。

以上より、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ことが明らかになっており、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。

表13 透析患者数と HCV 抗体陽性者の推移

年	1999 年	2001 年	2003 年	2006 年	2007 年
透析症例数(人)	197,213	219,183	237,710	264,473	275,242
HCV 抗体陽性率	15.95%	13.88%	12.37%	10.22%	9.84%
HCV 抗体陽性者(人)	31,455	30,423	29,405	27,029	27,084

表14 透析歴と HCV 抗体陽性率の推移

透析歴	2 年未満	2 年以上	5 年以上	10 年以上	15 年以上	20 年以上	25 年以上
HCV 抗体陽性率	7.55%	7.90%	7.86%	7.77%	10.75%	23.32%	44.81%

【Recommendation】

- 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(レベル 2b、グレード A)。
- 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(レベル 2b、グレード A)。
- 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(レベル 2b、グレード A)。

7-4-2. HCV 感染と腎移植

わが国の生体腎移植患者のみを対象とした大規模な観察研究が行われている²⁷¹⁾。1990 年 1 月から 2009 年 12 月に生体腎移植を施行した全患者 964 例中、HCV 抗体陰性患者 914 例と HCV 抗体陽性患者 50 例において腎生着率と生存率を比較した結果、移植腎生着率は HCV 抗体陰性群・HCV 抗体陽性群それぞれ、88.4%・71.8%(60 か月後)、75.6%・51.3%(120 か月後)であり、HCV 抗体陽性群の生着率は経年的に有意に低下した($p < 0.001$)。2 群間での生存率も同様に HCV 抗体陽性群において経年的に有意に低下していたことが明らかになった($p < 0.001$)。

一方、Mahmoudらは、HCV RNA 陽性の腎移植患者 50 例を対象に、移植前の IFN 治療が移植後の拒絶や腎機能に与える影響を報告している²⁷²⁾。50 例中 18 例で移植前に IFN 治療が行われており、うち 10 例で HCV RNA が陰性化した。移植後の経過を両群間で比較すると、IFN 治療未施行群では施行群と比較して、経年的に血清クレアチニンが上昇しており、移植 5 年後の腎機能が有意に低下していた。

以上より、腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対して、移植前に抗ウイルス治療を行うことにより、移植後の腎機能や生着率、生存率が改善する可能性がある。

【Recommendation】

- 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(レベル 2b、グレード A)。

7-4-3. 腎機能障害・透析患者における抗ウイルス治療(表 15)

7-4-3-1. ゲノタイプ 1 型

7-4-3-1-1. 治療成績

添付文書上、クレアチニンクリアランス 50 mL/分以下の CKD 患者・透析患者に対するリバビリンの使用は禁忌であるため、ゲノタイプ 1 型に対する IFN ベース抗ウイルス治療としては IFN あるいは Peg-IFN 単剤による治療が中心であり、難治例であるゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例に対する成績は不良であった。一方、最近登場した IFN フリーDAA 製剤では、透析患者においても高い抗ウイルス効果が得られている。IFN フリーDAA 製剤の中でも、ソホスビルは腎排泄であり、透析患者における使用は禁忌であるが、ダクラタスビル+アスナプレビル、およびエルバスビル+グラゾプレビル、グレカプレビル/ピブレンタスビルは肝代謝を受ける薬剤であり、透析患者における使用が制限されていない。

このうち、まずダクラタスビル+アスナプレビル併用で、性別、年齢、肝硬変の有無、前治療歴、IL28B などの患者背景によらず良好なウイルス学的効果を得られることが、日本人を対象とした 2 つの検討により示された^{273, 274)}。それぞれ 21 例、28 例の HCV 感染透析患者に対してダクラタスビル+アスナプレビル併用治療を行っている。年齢はそれぞれ 63.0 歳(中央値)と 65.5 歳(平均)、男性優位であった。ALT の中央値は低く(18, 19.1)、HCV RNA は 5.7 ないし 5.89、肝硬変がそれぞれ 4 例(19%)・17 例(60.7%)含まれていた。治療前の耐性変異は、L31 はいずれの検討でも検出されていないものの、Y93 変異は Suda らの検討の 3 例に検出された。最終的な治療効果(SVR12 達成率)は、Suda らの報告では 95.2%(20/21 例)、Toyoda らの報告では 100%(28/28 例)と、極めて良好であった。Toyoda らは、透析患者と非透析患者において早期 HCV 陰性化率を検討しているが、治療開始 2 週目 50.0% vs. 21.4%, 4 週目 89.3% vs. 67.8%, 12 週目 100% vs. 96.4%であり、透析群の方が早期に HCV 陰性化が得られていた。SVR12 が得られなかった 1 例では投与終了後 4 週において再燃がみられたが、投与前の HCV RNA を再度検討したところ、D168E 変異が検出されたが、Y93 変異の存在した 3 例では SVR12 が得られた。

エルバスビル+グラゾプレビル併用については、海外で CKD ステージ 4~5 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) の腎機能障害・透析患者を対象とした大規模なプラセボ対照二重盲検試験(C-SURFER)が行われ、

良好な治療成績が報告されている²⁷⁵⁾。111例の腎機能障害症例(平均年齢56.1歳、ゲノタイプ1b型58例、肝硬変7例、透析例86例)が実薬群に割り付けられ、このうち105例が治療およびその後の経過観察を完遂した。同治療の薬力学的解析が行われた11例と合わせ、116例中SVR12を達成した症例は115例(SVR12達成率は99.1%)であったと報告されている。わが国での国内第3相試験ではクレアチニンクリアランス50 mL/分未満の腎機能障害患者は対象から除外されていたが、市販後67例のCKD合併ゲノタイプ1型C型肝炎患者(慢性肝炎50例、肝硬変17例、透析症例10例)に対するエルバスビル+グラゾプレビルの成績が報告された²⁷⁶⁾。これによれば、CKDステージ3、4、5それぞれにおけるSVR12率は90.9%(20/22)、100%(6/6)、100%(10/10)であり、CKDステージ3の治療不成功2例はダクラタスビル+アスナプレビル併用による前治療不成功例であったとしている。

また、C-SURFERにおいて、治療前のNS5A領域耐性変異が実薬群のうち115例中17例(14.8%)に検出され、この17例中SVR12は16例(94.1%)で達成されている。SVR12が得られなかった症例は再燃例であり、治療前の解析でNS5A領域L31M変異が存在していた。腎機能障害の存在しない症例同様、腎機能障害・透析例に対するエルバスビル+グラゾプレビル併用治療に及ぼすNS5A耐性変異の影響についても、今後十分に検討する必要がある。

2017年9月に承認されたグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠では、海外で慢性腎機能障害を有するゲノタイプ1~6型C型肝炎患者104例を対象とした試験が行われている(EXPEDITION-4)²⁰⁶⁾。ここではゲノタイプ1型が54例(1a型23例、1b型29例、その他2例)、CKDステージ4、5はそれぞれ14例、90例で、透析例が85例であった。SVR12率は全体で98%(102/104)であり、良好な結果をおさめている。SVRを達成できなかった2例は1例が治療終了後2週で脳出血のため死亡、1例は下痢のため治療中止した症例であった。ただしこの試験では肝硬変の有無にかかわらず全例で12週治療が行われており、慢性肝炎症例の治療期間が8週となるわが国の臨床現場にそのまま当てはめることができない。一方、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の国内第3相試験ではスクリーニング時にeGFR 30 mL/分/1.73m²未満であった重度腎機能障害患者が12例組み込まれ、全例SVR12を達成した³¹⁾。この12例中ゲノタイプ1型・2型はそれぞれ3例・9例であり、ゲノタイプ1型に対する治療経験は十分とは言えなかったが、その後国内でもゲノタイプ1型の透析中の重度腎機能障害患者17例に対するグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の治療成績が集積され、治療終了12週に達した11例中全例でSVR12が達成された²⁷⁷⁾。

7-4-3-1-2. 安全性

ダクラタスビルとアスナプレビルはいずれもCYP3によって代謝され、そのほとんどが糞便排泄となる。また、臨床的な効果には影響しないが、承認時の評価資料より、血液透析中の被験者における総ダクラタスビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べて26.9%高く、同様に蛋白非結合型ダクラタスビルのAUCは20.1%高くなり、アスナプレビルのAUCは腎機能が正常な被験者に比べて末期腎不全の被験者の方が10.1%低く、Cmaxは28.6%高くなることが報告されている。しかし、Toyodaらの報告では、副作用の種類・頻度・重篤度において、透析患者では腎機能正常患者と差はなく、腎機能正常患者と同じ用

法・用量で治療を行うことが可能であることが示された²⁷⁴⁾。また、アスナプレビルによるものと考えられる肝機能障害による投与中止例についても両者に差はないが(透析群 1 例、腎機能正常群 3 例)、透析患者では ALT が腎機能正常患者よりも低値であることから、治療中は慎重なモニタリングが必要である。肝機能障害が起こった場合はダクラタスビル+アスナプレビルの投与中止(またはアスナプレビルの減量)を検討する。これらの検討では肝機能障害により投与中止となった患者 2 例でも SVR12 が達成されている。

エルバスビル+グラゾプレビル併用の試験である C-SURFER でも、実薬群では目立った安全性の問題はなく、副作用による治療中止例はなかった。ただしプラセボ群(n=113)ではその後オープンラベルでエルバスビル+グラゾプレビルが投与されており、この間に腹痛、AST・ALT 上昇などの有害事象による中止が 5 例みられている。グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠では、海外における EXPEDITION-4 試験で 20%(21/104)の症例に皮膚掻痒が出現し²⁰⁶⁾、国内第 3 相試験では重度腎機能障害患者の 17%(2/12)に皮膚掻痒が出現している³¹⁾。重度腎機能障害患者は、もともと掻痒症を合併している患者が多く、掻痒症の発症・増悪には注意が必要である。

7-4-3-1-3. ゲノタイプ 1 型に対する抗ウイルス治療の選択

以上より、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 C 型肝炎患者に対する抗ウイルス治療としては、有効性・安全性、および国内における使用経験からエルバスビル+グラゾプレビル併用あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される。これらの治療レジメンは腎機能障害患者における用量調整の必要もない。一方、ダクラタスビル+アスナプレビル併用は、ベースラインに耐性変異が存在すると治療成績が低下するという懸念、および投与期間や薬剤相互作用の点から、積極的な適応となる症例はないと考えられる。

【Recommendation】

- 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 C 型肝炎患者に対する抗ウイルス治療としては、有効性・安全性からエルバスビル+グラゾプレビル併用あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される(レベル 2a、グレード A)。
- エルバスビル+グラゾプレビル併用、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠いずれも腎機能障害患者における用量調整の必要はない。(レベル 2b、グレード A)。

7-4-3-2. ゲノタイプ 2 型

一方、ゲノタイプ 2 型に対しては腎機能正常例における第一選択であるソホスブビル+リバビリン併用治療は、腎機能低下例・透析例に対して禁忌であり使用できない。一方、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の海外試験ではゲノタイプ 2 型症例が 17 例含まれており、治療効果は良好であった。国内第 3 相試験ではゲノタイプ 2 型症例が 9 例登録された。慢性肝炎が 7 例、代償性肝硬変が 2 例であり、それぞれ 8 週・12 週治療が行われ、全例で SVR が得られている。これに基づき、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 2 型 C 型肝炎患者に対する抗ウイルス治療としてグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が推奨される。

【Recommendation】

- ソホスブビル+リバビリン併用治療は、ゲノタイプ 2 型の腎機能低下例・透析例に対して禁忌である(グレード D)。
- 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2型 C 型肝炎患者に対する抗ウイルス治療とし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(レベル 2a、グレード B)。

表15 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 ²)	≥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*2	SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB	SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB	SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB
GT2	SOF+RBV GLE/PIB SOF/LDV	SOF+RBV GLE/PIB SOF/LDV	GLE/PIB SOF/LDV (SOF+RBV)*3	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(Cr)に基づくGFR推定値(eGFR_{creat})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eGFR_{Cys}の方が真のGFRとの相関は良いと報告されている。

*2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても、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 SOF+RBVはCCrが50 mL/分以下の症例では禁忌である。なお、CCr(mL/分) (=尿中Cr(mg/dL) × 尿量(mL/日) / 血清Cr(mg/dL)) からeGFRを推算する式として、eGFR=0.719 × CCrが使用されている。

7-5. 肝移植後再発例

7-5-1. 概論

C型肝炎ウイルスによる非代償性肝硬変はわが国に於いて主要な肝移植適応疾患の一つである²⁷⁸⁾。日本肝移植研究会の報告によると、2017年迄に行われたわが国における生体肝移植8795例のうち、併発する肝細胞癌例(n=971)を含むC型肝炎関連疾患は1700例(19.3%)であり、胆道閉鎖症(n=2275、25.9%)について2番目の症例数である²⁷⁸⁾。また、肝細胞癌を伴わない非代償性肝硬変(n=1748)の中でも、C型肝炎(n=729、41.7%)はB型肝炎(n=300、17.2%)あるいはアルコール性(n=301、17.2%)に比し多くの症例数を占めていた。

生体肝移植後の生存率は、手術手技あるいは周術期管理技術の向上にて全体として向上してきたが、C型肝炎に対する肝移植に於いてはこれがあてはまらなかった^{279, 280)}。日本肝移植研究会の報告によると、初回生体肝移植症例全体(n=8572)の1年および5年生存率はそれぞれ85.6%および79.0%であるが、C型肝炎症例(n=729)に於いてはそれぞれ79.7%および70.8%である²⁷⁸⁾。Akamatsuらの日本医療研究開発機構研究費・肝炎等克服実用化研究事業「多施設共同研究による移植後肝炎ウイルス再発に対する標準的治療の確立」(前原班)による報告によると、C型肝炎に対する514例の生体肝移植症例の5年および10年生存率はそれぞれ72%および63%であり、最も主要な死因は移植後C型肝炎再

発によるものであった²⁷⁹⁾。しかしながら移植後抗ウイルス治療により sustained viral response (SVR)が得られた症例のグラフト生存率は SVR が得られなかった症例より有意に良好であった²⁷⁹⁾。すなわち、C 型肝炎に対する肝移植に於いてその成績を向上させるには、抗ウイルス治療を成功させることが鍵となる。

7-5-2. 肝移植後 C 型肝炎の特徴

C 型肝炎ウイルス陽性症例に於ける、移植肝への C 型肝炎ウイルスの再感染は必発であり、それは移植肝に血流を再開させた時に始まる²⁸¹⁾。自己肝を摘出したいわゆる無肝期に於いて血液中の C 型肝炎ウイルス量は、ほぼ検出感度以下まで減少するが、再還流後数時間には急激に増加し再感染が成立する²⁸¹⁾。そして肝移植後数ヶ月後には肝移植前よりも通常 10 倍～100 倍のウイルス量となり、組織学的にも慢性 C 型肝炎の像を呈するようになる²⁸²⁾。そしてグラフト肝への再感染が成立すると、通常免疫抑制下にある移植肝に於いては、移植後 5 年以内に 20%～54%の症例が肝硬変に至り、肝硬変に至った症例は年率 40%程の割合で非代償性肝硬変に移行すると報告されている²⁸³⁾。

病変の進行は症例により様々であるが、通常は移植後 3 ヶ月から 1 年程度で組織学的慢性肝炎に至る²⁸⁴⁾。線維化の進行に関しては非免疫抑制下の C 型肝炎では 0.1-0.2 Stage/年の速度で進行し初感染から 30 年程度で肝硬変に至るところが、移植後免疫抑制下では 0.3-0.6 Stage/年の速度で進行し 9.5 年程で肝硬変に至ると報告されている²⁸⁵⁾。病状の進行には様々な因子が関与するとされているが欧米に於ける C 型肝炎に対する脳死肝移植に於いては、高齢ドナー (>45 歳)や、冷保存時間>12 時間、心停止ドナー、30%以上の脂肪肝などいわゆるマージナルドナー肝を移植すると、虚血再還流障害による様々なサイトカインの活性化から C 型肝炎再発の進行を早めることが報告されている^{286, 287)}。生体肝移植に於いては、Akamatsu らはドナー年齢 > 40 歳、左葉グラフトの使用、移植後急性拒絶、抗ウイルス治療により SVR が得られないことが、グラフト生存における予後不良因子であると報告している²⁷⁹⁾。しかしながら、ペグインターフェロン (Peg-IFN) + リバビリンのみが使用可能であった状況下から、direct acting antiviral (DAA) による治療へと時代は大きく変化し、DAA による肝移植後症例における SVR 率がほぼ 100%に近づいている現状を考慮すると、C 型肝炎に対する肝移植成績が他疾患によるものと全く遜色ない時代になってきている可能性が高い。

肝移植後 C 型肝炎再発に於ける 2-8%の症例に於いて、fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) として知られる再発様式で発症することが知られている。FCH は肝移植後数ヶ月以内に高度の黄疸を伴って発症する胆汁鬱滞性肝炎であり、高度な免疫抑制下で均一な C 型肝炎ウイルスのクローンが爆発的に増殖し、免疫反応を介さず肝細胞を直接障害することがその原因と考えられている²⁸⁸⁾。Ikegami らは、サイトメガロウイルス抗原が血中に出現するような過剰免疫抑制下に於いて、肝移植後 2 週間目の HCV-RNA が 7.2 log IU/ml 以上となることが、肝細胞のバルーンングを主体とした組織所見に加えて診断に役立つことを報告した²⁸⁹⁾。FCH は、有効な抗ウイルス治療が行われないと数ヶ月以内にグラフト死亡に至る極めて危険な病態である²⁸⁹⁾。

移植後 C 型肝炎治療の適応は、非代償性肝硬変ではない慢性肝炎、肝硬変あるいは FCH で、組織学的・血清学的に C 型肝炎再発を認めるものである。インターフェロン或はインターフェロン併用療法に

於いては C 型肝炎以外の急性あるいは慢性拒絶反応・胆管狭窄・グラフト血管狭窄や閉塞などの病態を悪化させるあるいは治療を困難にする可能性が否定できなかったため、C 型肝炎以外の病態が否定された症例が移植後 C 型肝炎の治療適応とされていた。しかしながら、現在標準治療となっているインターフェロンフリーDAA 治療に於いてはそれら病態が併存する状態に於いても C 型肝炎の治療は安全に施行可能であると考えられる。

【Recommendation】

- 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(レベル 2b、グレード A)。
- 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(レベル 2b、グレード A)。
- FCH 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(レベル 2b、グレード A)。

7-5-3. 肝移植後再発に対する治療

肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療は、肝移植後免疫抑制治療、および C 型肝炎の病理・治療に精通した医療チームにより行われることが必要である。肝移植後再発例に対する抗ウイルス治療においては、欧米を中心とした海外から発信されたエビデンスにおいて使用された IFN フリーDAA 併用レジメンとわが国で保険適用とされているレジメンが異なる。わが国では種々の IFN フリーDAA 製剤の使用経験が少ないため、十分なエビデンスが蓄積されておらず、前原班による全国調査において検討が進められている。

7-5-3-1. ゲノタイプ 1 型

7-5-3-1-1. IFN ベース治療

2011 年 11 月にテラプレビルがわが国に於いて使用可能となる迄、Peg-IFN+リバビリン療法のみが移植後 C 型肝炎再発に使用可能なレジメンであった。しかしながら海外に於ける報告では、その SVR 率は 40%未満であり、感染・汎血球減少・拒絶反応等により 30%の症例で治療中止、70%の症例で治療薬の減量が行われた²⁸⁹⁾。わが国における多施設研究に於いても、汎血球減少等の副作用による治療薬剤減量率が 40%、中止が 42%、そして SVR 率は 43%であった²⁷⁹⁾。Fukuhara らは、IL28B(rs8099917)の単塩基多型を解析し、それがドナー・レシピエント共に TT である場合、ドナー・レシピエントの何れかが T/G あるいは G/G を含む場合に比し有意に SVR 率が高い(54% vs. 11%, $p=0.003$)であることを報告した²⁹⁰⁾。一方 Levitsky らは、免疫抑制下にあるべき肝移植後に Peg-IFN を使用することにより 10 年の経過で 7.2%の症例に、急性あるいは慢性拒絶反応や形質細胞性肝炎などの免疫誘導性グラフト障害 (IGD) が発症し、IGD の発症がグラフト生存を逆に有意に低下させることを報告した²⁹¹⁾。

2011年11月にテラプレビルが、2013年11月にシメプレビルがわが国に於いて使用可能となり、Peg-IFN+リバビリンにNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬を追加して使用することが可能となった。しかしながらテラプレビルに関しては、タクロリムス・シクロスポリンといった免疫抑制剤(カルシニューリン阻害薬)の血中濃度をそれぞれ70倍および4.6倍に上昇すること²⁹²⁾、腎機能障害や高度貧血などの高度な副作用²⁹³⁾と、その後のより安全なDAAの登場により2017年9月に販売中止となった。一方シメプレビルについても、Peg-IFN+リバビリン併用でもSVR率は64.3%と低値であり、またNS3におけるD168に変異を生じやすいことまた難治性IGDを発症しやすいといった問題点が指摘された²⁹⁴⁾。前原班による全国調査では、肝移植後C型肝炎に対するテラプレビル(n=36)およびシメプレビル(n=79)併用Peg-IFN+リバビリン療法に於けるSVR率はそれぞれ69%および56%であり、満足できる結果ではなかった²⁹⁵⁾。すなわち、免疫抑制剤投与下の肝移植患者においては、IFNを併用する必要があるDAA治療は安全性および有効性にいずれの面からも推奨されない。

【Recommendation】

- 肝移植後C型肝炎再発に対する治療は、肝移植後免疫抑制治療、およびC型肝炎の病理・治療に精通した医療チームにより行われることが必要である(レベル6、グレードA)。
- 肝移植後例は免疫抑制状態におくべきであり、肝移植後再発例に対するIFNベース治療は、SVR率が低くかつIGDを発症する可能性があり推奨されない(レベル4、グレードD)。

7-5-3-1-2. IFNフリー治療

現在わが国でゲノタイプ1型に対して使用可能なIFNフリー治療レジメンのうち、グラゾプレビル+エルバスビルに関する多数例の報告はない。現状ではダクラタスビル+アスナプレビル併用、ソホスブビル/レジパスビル配合錠の2レジメンが肝移植後C型肝炎再発に対する治療としての効果と安全性が報告されている。しかしながら、本項ではプレリミナリーではあるが前原班にて全国他施設から集計済のグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の状況についても記載する。

抗ウイルス薬と免疫抑制薬との薬剤相互作用に注意が必要である。シクロスポリンは肝における輸送蛋白OATP1Bにおいてアスナプレビル、グラゾプレビル、グレカプレビル、ピブレンタスビルと程度の差はあるものの競合することが知られているため、ダクラタスビル+アスナプレビル併用、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠治療施行時にはタクロリムスの使用が推奨されている。また、アスナプレビル、ダクラタスビル、グラゾプレビル、エルバスビルは、極端な血中濃度の変化は来さないものの、すべてタクロリムスおよびシクロスポリンと共通の肝CYP3Aで代謝される。一方、ソホスブビルは非CYA系での代謝であり、またレジパスビルは単純胆汁排泄であるため、ソホスブビル/レジパスビル配合錠はタクロリムスおよびシクロスポリンいずれとも臨床上問題となる薬剤相互作用はなく、安全に使用可能である。

7-5-3-1-2-1. ダクラタスビル+アスナプレビル併用

ダクラタスビル(NS5A 阻害薬)+アスナプレビル(NS3/4A 阻害薬)併用による肝移植後 C 型肝炎治療に関しては前原班に於いて症例の集積解析を行い、その有効性・安全性に関する報告を行った²⁹⁶⁾。免疫抑制レジメンはタクロリムス単剤(44.6%)、タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル(33.8%)、タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル+ステロイド(9.5%)、タクロリムス+ステロイド(6.7%)、ミコフェノール酸モフェチル単剤(4.0%)、サイクロスポリン単剤(1.4%)であり、タクロリムスを中心とした免疫抑制剤レジメンが主に使用されていた。アスナプレビル(200mg/日)+ダクラタスビル(60mg/日)の 24 週投与が 74 症例に行われ、61 例(82.4%)で 24 週の治療が完遂された。治療中止の理由としては、ウイルス学的治療無効(n=7)、ウイルス学的再発(n=3)、心不全(n=1)、帯状疱疹(n=1)、血小板減少(n=1)を認めた。SVR 率は 80.3%の症例で達成されたが、シメプレビル併用療法の使用歴を有する 12 例の内、SVR に至ったのはわずか 2 例(16.5%)であった。一方 NS3/4A(D168)あるいは NS5A(L31、Y93)に耐性関連変異を認めた症例(n=10)の内、SVR は 4 例(40.0%)で得られた。移植後ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法に於いて SVR に至らない因子としてはシメプレビル(NS3/4A 阻害薬)使用歴(p<0.01)および NS5A 領域の耐性関連変異(p=0.03)が検出された。有害事象は 15 例(20.2%)に認められた;感冒様症状(n=9)、帯状疱疹(n=3)、敗血症(n=1)、心不全(n=1)、血小板減少(n=1)。ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法は肝移植後症例に於いても安全に施行可能であるが、シメプレビル無効・再発例や NS3/4A あるいは NS5A 領域の耐性関連変異を有する症例には推奨できないことを示唆する結果であった。

7-5-3-1-2-2. ソホスブビル/レジパスビル配合錠

ソホスブビル(NS5B 阻害薬)/レジパスビル(NS5A 阻害薬)にリバビリンを加えた脳死肝移植後 C 型肝炎に対する 12 週治療は海外から SOLAR-1、-2 として報告されており^{297、298)}、それら報告における SVR 率はそれぞれ 92%および 93%であった。

わが国においては、前原班においてソホスブビル/レジパスビル配合錠を用いた生体肝移植後 C 型肝炎の治療に関する症例の全国集積および解析を行い、Ueda らがその有効性・安全性に関する報告を行った²⁹⁹⁾。同治療導入の除外条件は非代償性肝硬変、腎機能障害(eGFR<30 ml/min)、不整脈の既往であった。免疫抑制レジメンはタクロリムス(74%)あるいはサイクロスポリン(26%)を中心とし、治療開始時にミコフェノール酸モフェチル(46%)あるいはステロイド(28%)が併用されていた。またレジパスビルの吸収抑制を危惧し、全症例でプロトンポンプ阻害薬を中止して治療が開始された。

レジパスビル(90mg/日)+ソホスブビル(400mg/日)の 12 週投与が 54 症例に行われ、53 例(98.1%)で 12 週の治療が完遂された。1 例のみに於いて治療開始 4 週目で肺炎による死亡にて治療が中止された。治療中止となった 1 例を除いた 53 症例の SVR 率は 100%(53/53)であり、全体としての SVR 率は 98.1%であった。興味深いことに、IL28B のハプロタイプは治療効果に影響を与えなかった。NS5A(L31、Y93)に耐性関連変異を認めた症例(n=10)の内、全ての症例で SVR が達成された。さらにシメプレビル(n=15)使用歴を有する症例に於いて全症例にて SVR が達成された。ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法既治療例は 1 例のみであり、同症例にて d32del は認めず、SVR に至った。中等度以上の有害事

象は 7 例(13%)に認められた;出血性十二指腸潰瘍(n=3)、肺炎(n=1)、肺出血(n=1)、難治性胸水(n=1)、ヘルペスウイルス感染症(n=1)。

ソホスブビル/レジパスビル配合錠による肝移植後 C 型肝炎再発治療は、タクロリムスあるいはサイクロスポリンのみならずミコフェノール酸モフェチルやステロイド肝移植後免疫抑制剤との明らかな臨床的相互作用を認めず、また IL28B ハプロタイプに左右されず極めて高い SVR が得られた。プロトンポンプ阻害薬中止に関連する消化性潰瘍の発症には注意を要するが、肝移植後 C 型肝炎再発例のうち、非代償性肝硬変、腎機能障害(eGFR<30 ml/min)、不整脈既往を除く症例において、NS3/4A 阻害薬であるシメプレビル既往不応例を含む症例に対して NS5 系阻害薬であるソホスブビル/レジパスビル配合錠は安全かつ有効に使用することが可能である。

7-5-3-1-2-3. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠

非肝移植後症例に対するグレカプレビル(NS3/4A 阻害薬) +ピブレンタスビル(NS5A 阻害薬) 配合錠の 8 週投与に関する有効性に関しては、海外³⁰⁰⁾および国内³⁰¹⁾から、極めて高い有効性とともすでに報告されている。肝移植後症例に関しては、12 週投与の有効性に関しては MAGELLAN-2 study において SVR 率 98%と報告されている³⁰²⁾。前原班では我が国における 8 週(DAA 治療歴のない慢性肝炎)あるいは 12 週(代償性肝硬変、DAA 既治療例)のグレカプレビル(300mg) +ピブレンタスビル(120mg) 配合錠(3 錠/日)を用いた肝移植後 C 型肝炎の治療に関する症例の全国集積を行い報告した³⁰³⁾。同治療導入の除外条件は非代償性肝硬変のみである。ゲノタイプ 1 型と 2 型を合わせた全症例 25 例中、生体部分肝移植症例が全体の 22 例(88%)を占めており、摘脾は 60%の症例で施行されていた。免疫抑制レジメンはタクロリムス(68%)あるいはサイクロスポリン(24%)を中心とし、ミコフェノール酸モフェチル(48%)あるいはステロイド(28%)が併用されていた。またカルシニューリンフリーのミコフェノール酸モフェチル単剤療法が 2 例(8%)で行われていた。高度腎機能障害(eGFR<30 ml/min)症例が 8 例(32%)、維持透析症例は 4 例(16%)含まれていた。

ゲノタイプ1型 21 症例すべてに於いて治療が完遂され、SVR 率は 100%であった。DAA 治療歴を有する症例は 6 症例(ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法 n=3、ソホスブビル/レジパスビル配合錠 n=2、ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法およびソホスブビル/レジパスビル配合錠 n=1)であり、そのうち 4 例には P32del 以外の NS3 あるいは NS5A 変異を伴っていたが、これら DAA 既治療全 6 症例は SVR に至った。また透析症例を含む高度腎機能障害全症例が SVR に至った。中等度以上の有害事象は 2 例(下血 n=1、急性拒絶反応 n=1)にのみ認めた。

グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠による肝移植後 C 型肝炎再発治療は、タクロリムスあるいはサイクロスポリンのみならずミコフェノール酸モフェチルやステロイド肝移植後免疫抑制剤との臨床的に問題となるような相互作用を認めず、症例数は少ないが、ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法あるいはソホスブビル/レジパスビル配合錠既往例に対しても高い SVR 率が得られた。

【Recommendation】

- 免疫抑制下にある肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療は IFN フリー抗ウイルス治療が望ましい (レベル 2b、グレード A)。
- 第一選択は免疫抑制剤との相互作用が少なく高率に 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である (レベル 2b、グレード A)。
- 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少ない (レベル 5、グレード C1)。
- 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お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 (レベル 5、グレード B)。

7-5-3-2. ゲノタイプ 2 型

前原班にて集計したわが国における肝移植後 C 型肝炎再発症例 (n=514) のうち、ゲノタイプ 1 型が 80%、ゲノタイプ 2 型が 13%、ゲノタイプ 3 型・4 型・不明が 7%であった²⁷⁹⁾。Shiratori ら³⁰⁴⁾によるわが国における C 型肝炎におけるゲノタイプ 1 型および 2 型の占める割合がそれぞれ 68%および 28%であったのと比較すると、肝移植後 C 型肝炎再発におけるゲノタイプ 2 型症例の割合は非肝移植症例に比し低く、旧来の IFN ベース治療に関する反応が 2 型の方が 1 型より良好であることと関係している可能性がある。

7-5-3-2-1. IFN ベース治療

前原班での集計では、ゲノタイプ 2 型に対する Peg-IFN+リバビリン療法による SVR 率は 78%と、ゲノタイプ 1 型の 46%に比し極めて良好であった。すなわち新規症例を除けば、肝移植後のゲノタイプ 2 型症例の 20%程度のみが DAA を含む治療に転帰することとなり、ゲノタイプ 1 型より小さい母集団であることが推測される。

しかしながら、ゲノタイプ 1 型に対する IFN ベース治療の項で述べた如く、IFN を中心とした治療においては、汎血球減少、発熱、腎機能障害、さらには急性あるいは慢性拒絶反応や形質細胞性肝炎などの免疫誘導性グラフト障害 (IGD) を発症するリスクがあり、後述する DAA に比し明らかに SVR 率も低く、IFN ベース治療は推奨されない。

7-5-3-2-2. IFN フリー治療

7-5-3-2-2-1. ソホスブビル+リバビリン療法

2015 年 5 月以降は IFN フリー治療としてソホスブビル+リバビリン療法が使用可能となった。非肝移植症例に於いて genotype 2 に対するソホスブビル+リバビリン療法の効果は十分満足できるものであり、Lawitz らは、12 週のソホスブビル+リバビリン療法による SVR 率は非肝硬変症例で 97%、肝硬変症例で 83%であったと報告した¹⁷⁷⁾。前原班では、ソフォスブビル+リバビリン療法を用いた生体肝移植後 C 型肝炎の治療に関する症例の全国集積を行った (n=15)。同治療導入の除外条件は非代償性肝硬変、腎機能障害 (eGFR<30 ml/min)、不整脈の既往であった。免疫抑制レジメンはタクロリムス (94%) あるいは

サイクロスポリン(6%)を中心とし、治療開始時にミコフェノール酸モフェチル(33%)あるいはステロイド(13%)が併用されていた。

ソホスブビル(400mg/日)+リバビリン(600mg~1000mg)療法の12週投与が54症例に行われ、全例(n=15)で12週の治療が完遂された。1例のみに於いて治療開始4週目で肺炎による死亡にて治療が中止された。しかしながら、平均リバビリン投与量は推奨量の79%であり、33%の症例で投与量の減量がなされ、20%の症例では推奨投与量の40%未満の投与量であった。VR率は100%であったが、治療終了後に1例でrelapseがみられ、最終的にSVR率は93%(14/15)であった。再燃の1例はリバビリン投与量が40%未満の症例であった。

2018年2月よりソホスブビル/レジパスビル配合錠がゲノタイプ2型症例に適応追加となっている。肝移植後C型肝炎再発に対するゲノタイプ1型におけるソホスブビル/レジパスビル配合錠の有効性及び安全性が確認されている現状では貧血によるリバビリン投与量の制限を伴う可能性があるソホスブビル+リバビリン療法は推奨されない。

7-5-3-2-2. グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠

前原班ではグレカプレビル/ピブレンタスビルを用いた生体肝移植後C型肝炎の治療に関する症例の全国集積を行い報告したが、そのうち4例のみがゲノタイプ2型であった。免疫抑制レジメンはタクロリムス(75%)あるいはサイクロスポリン(25%)、にステロイド(50%)が併用されていた³⁰³⁾。DAA治療歴を有する症例は含まれていなかった。これら症例のうち、1例は治療開始後3日目にて嘔気にて治療打ち切りとなっており効果を認めなかったが、それ以外の3症例は治療を完遂し、SVR12に至っている。

【Recommendation】

- 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、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(レベル6、グレードC1)。

(「7-5. 肝移植後再発例」の項を記すにあたり、吉住朋晴先生・前原善彦先生(九州大学消化器・総合外科)、および上田佳秀先生(京都大学消化器内科)のご協力をいただきました。ここに深く感謝申し上げます。)

7-6. 小児C型肝炎

7-6-1. 疫学と感染経路

2016年に102か国から報告された1-19歳の小児ならびに思春期症例の系統的レビューによると、高所得国での感染率は0-3%で、低所得国の感染率は0-6%と推定され、世界的には350万人の感染者が存在するとされる³⁰⁵⁾。

輸血ならびに血液製剤のHCV感染スクリーニングが開始されて以降、小児における輸血関連のHCV感染は激減し、現在主な感染経路は母子感染である³⁰⁶⁾。HCVRNA陽性妊婦からの感染率は5-10%程

度とされている^{307, 308)}。

わが国における小児期の HCV 感染経路に関しては、かつては小児においても成人と同様輸血による感染が大部分をしめていた。1997 年に発表された全国規模の小児 C 型慢性肝炎の調査報告では³⁰⁹⁾、109 例のうち、92 例(84.9%)が輸血関連で基礎疾患は血液・悪性疾患が 38 例(41.3%)、35 例(38%)が先天性心疾患を含む外科手術であった。肝組織学的な検討では、肝硬変(F4)は 1 例も認められず、105 例(97%)で線維化は F2 までに留まっていたが、頻回の輸血が肝病変の進行と関連していることが示唆された。

その後の国内の研究では、最近 20 年間の小児 HCV の感染経路の 99%が母子感染となっていること、1996 年ごろから徐々にゲノタイプ 2 が増加しており、2006～2015 年の 10 年間ではゲノタイプ 2 が 64%を占めていることが明らかとなっている³¹⁰⁾。また、本研究でも肝硬変(F4)や肝がん例は 1 例も認められていない。

わが国における 2007 年の母子感染に関する報告では、妊婦の HCV 抗体陽性率は約 0.5%であり、このうち血清 HCV RNA 陽性率は 50-60%と推定されている。また、母子感染が成立しても、その後 25-30%の感染児はおおよそ 4 歳までに無治療で HCV が排除されている^{311, 312)}。こうした自然寛解例を含む HCV RNA 陽性妊婦から出生児への感染率は約 10%とされていることから³⁰⁸⁾、わが国の年間出生数を約 100 万人とすると、15 歳までで 4500 人程度の小児 HCV 感染者が存在することが想定される³¹³⁾。

HCV 母子感染の機序はいまだに明らかでない。Twin study の結果から双生第 2 子の感染率が高い。これは分娩時の胎盤剥離現象により、母体胎児間輸血を生じるため第 2 子の感染率が高いことを示唆している^{314, 315)}。

HCV 母子感染のリスクを上昇させる因子としては、①母体の血清 HCV RNA 量が高値、②母体の HIV 重複感染、③破水して 6 時間以上経過、④体内用胎児監視などの侵襲的な手技の 4 点である^{308, 316, 317)}。母体の高ウイルス量としては 60 万 IU/ml が目安になるという報告もあるが³¹⁸⁾、報告によって高ウイルス量の定義に幅があり、明確に垂直感染のリスクとなる母体ウイルス量を決めることは困難である。一方、感染リスクと無関係な因子は①HCV ゲノタイプ、②母乳栄養、③母体の ALT 値の 3 点である^{308, 316, 317)}。

【Recommendation】

- 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(レベル 3)。
- HCV RNA 陽性妊婦からの感染率は 5-10%程度である(レベル 2a)。
- 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(レベル 2a)。

7-6-2. HCV 抗体陽性妊婦の診療

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017³¹⁹⁾ に準じて診療を行うことが多い。

主な要点は以下のとおりである。

a) HCV 抗体陽性であっても HCV RNA 陰性の妊婦からの母子感染は成立しない。但し、ウイルス量は妊娠中に変動するため、妊娠後期での HCV RNA の測定が望ましい。

b) 母乳栄養児と人工栄養児では感染率に有意差はない。したがって、母子感染予防のために授乳を制限する必要はない。

c) 予定帝王切開により母子感染を防止できるかは、肯定的な意見と否定的な意見がある。選択的帝王切開の有用性を示す代表的な報告は Gibb らの論文である³²⁰⁾。この報告では 336 例の経膈分娩における感染率は 7.7%、緊急的帝王切開では 5.9%、選択的帝王切開では 0%であり、選択的帝王切開の HCV 母子感染が予防になる可能性を示唆した。一方、2005 年に欧州小児 HCV ネットワークがまとめた報告では、選択的帝王切開を推奨すべきでないとしている³²¹⁾。このように、HCV 母子感染の予防のために選択的帝王切開の是非については結論が出ないまま現在に至っている。2006 年のコクランレビューでは、ランダム化比較試験成績がないため、HCV キャリア妊婦に帝王切開術を勧める必要はないとしている³²²⁾。

【Recommendation】

- HCV 抗体陽性の妊婦においては HCV RNA の測定が必要である(レベル 2a, グレード A)。
- 母子感染予防のために授乳を制限する必要はない(レベル 2a, グレード A)。
- 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(レベル 6)。

7-6-3. HCV RNA 陽性の母から出生した児における母子感染の診断

わが国では 2005 年に C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生時の管理指導指針がだされたが³⁰⁸⁾、以降まとまったガイドラインは無かった。しかし日本医療研究開発機構委託研究開発費 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業「小児期のウイルス性肝炎の病態解明と治療の標準化に関する研究」班によって「C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」が作成され、2020 年 5 月に公開された³²³⁾。

2020 年 2 月に米国肝臓病学会(AASLD)から HCV のガイドラインが報告され、小児の HCV 感染についても言及されている³²⁴⁾。

HCV 抗体は母体から児に移行し、母児感染していない場合でも生後 18 か月ごろまで残るため^{324, 325)}、感染の有無を確認するためには HCV RNA の測定を行う。いつ行うべきかについては概ね生後 2~3 か月以降に HCV RNA の測定を 2 回以上確認し、生後 18 か月以降に HCV 抗体の消失を確認するとする報告が多い^{316, 324, 326)} ことから、今回公開された C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインでは C 型肝炎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 検査と生後 18 か月以降の HCV 抗体検査を行うとされている³²³⁾。

また、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は、すぐに検査を行うことが望ましい。

【Recommendation】

- 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(レベル 2a, グレード A)。

- 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(レベル 6, グレード B)。

7-6-4. HCV キャリア小児の自然経過と経過観察

C 型肝炎の母子垂直感染には、短期間のみ HCV RNA が検出される一過性感染と 6 か月以上に渡り HCV RNA が検出される持続感染があり、後者を母子感染成立例とする。前述のように母子感染例の 25-30%の感染児はおおよそ 4 歳までに無治療で HCV が排除される^{311, 312)}ことから、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。なお、小児における HCV の自然消失に関与する因子については明確ではないが、小児サラセミアでの頻回輸血による HCV 感染例や成人 C 型急性肝炎例では、*IL28B* SNP が HCV 自然治癒に関連しており³²⁷⁻³²⁹⁾、*IL28B* SNP が母子感染児からの HCV 自然消失に関与している可能性はある。

HCV キャリア小児のフォローアップについては、North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN)の診療ガイドラインでは、C 型慢性肝炎では、1 年に 1 度、AST/ALT に加えてビリルビン、アルブミン、HCV RNA、CBC、PT などを測定すべきであると推奨している³³⁰⁾。小児期には無症候のことが多いが、欧州小児 HCV ネットワークに登録された 266 例のうち 10%に肝腫大を、約 50%に ALT の上昇を認めたとされている³¹¹⁾。前述のわが国の C 型肝炎母子感染診療ガイドラインでは年 1 回以上の肝機能検査(AST/ALT)を行うことが推奨されている³²³⁾。

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^{331, 332)}。本邦における 348 例の自然経過を観察した報告では、小児期の肝線維化は新犬山分類で F0:33%、F1:58%、F2:9%、F3-4:0%であり、F3 以上に線維化が進行した症例はなかった³¹⁰⁾。なお、基礎疾患に血液悪性腫瘍が存在した輸血関連の小児では、線維化が進行した症例も存在した³³³⁾。欧米でも、サラセミアでの頻回輸血や血液悪性腫瘍の小児から少数例であるが、組織学的に線維化が進行した症例が存在する^{330, 334)}。このような線維化の進行した症例では速やかに治療を行うことが望ましい³³⁵⁾。

現在でも肝組織の評価は肝生検によるものが最もすぐれているが、最近は回避される傾向にある。小児では、非侵襲的な手法での肝組織の評価は標準化されていない。現時点では、欧州では肝生検による組織学的評価が一般的である³³⁶⁾が、米国では、肝組織の進行度は身体学的所見、血液検査でのアルブミン、トランスアミナーゼ、ビリルビン、INR、血小板数を 6-12 か月ごとに測定することで、ある程度予想が可能であると述べている³²⁴⁾。成人で使用されている非侵襲的な血中の線維化マーカーの小児に対する適用は十分な検証が必要である³³⁷⁾。肝線維化が進行した小児例では、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。小児用のプローブを用いた超音波によるエラストグラフィで肝線維化を評価する報告が増加している^{337, 338)}。

【Recommendation】

- 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(レベル 6, グレード B)。

- 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(レベル 3)。
- HCV キャリア小児では、年 1 回以上の肝機能検査を行う(レベル 6, グレード B)。
- 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(レベル 3)。
- 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(レベル 5)。
- 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(レベル 6, グレード B)。

7-6-5. 小児 C 型慢性肝炎の治療適応

わが国では、C 型慢性肝炎は治療により治癒する疾患であり、小児期に肝硬変や肝がんに行進する症例はないことから、成人になってから治療を開始するべきとの意見が多い。しかし、HCV 感染小児は、身体的、精神的、認知能力が健康小児に比して有意に劣っていることや、保護者の心理的ストレス(子供への罪悪感など)が非常に大きいことが報告されている^{339, 340)}。また、早期に治療を行うことは医療経済的に大きなメリットがあることに加えて、肝疾患の進行リスクを軽減できるという報告もあることから³⁴¹⁾、欧米では希望する 3 歳以上の小児 C 型慢性肝炎患児に対して、治療を考慮するべきであるとしている^{324, 342)}。

最近公開されたわが国の C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインでは 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り、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、とされている³²³⁾。

【Recommendation】

- 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(レベル 2a, グレード A)。
- 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(レベル 6, グレード C1)。

7-6-6. 小児 C 型慢性肝炎の治療選択

7-6-6-1. インターフェロン治療

小児でも欧米では 2005 年からペグインターフェロンとリバビリン併用療法がおこなわれ、良好な成績が得られている。対象年齢は 3-18 歳、投与量は、ペグインターフェロン α -2b は 1.0 あるいは 1.5 μ g/kg/週、ペグインターフェロン α -2a は 180 μ g/1.73m²/週を週 1 回皮下注射し、リバビリンは、15-20mg/kg/日を連日内服、治療期間は 24 週あるいは 48 週である。これらの報告を系統的レビューとメタ分析した結果³⁴²⁾、70%で EVR が得られ、58%の SVR 達成率であり、EVR ならびに SVR はゲノタイプ 2 型と 3 型の方が 1 型と 4 型より高率であった。副作用による治療中止はわずかに 4%で、無効のための治療中止は 15%、再発が 7%であった。副作用として血液検査では、貧血、白血球数減少、好中球減少、血小板減少が、各々 11%、32%、52%、5%に認められ、症状としては、脱毛症、注射部位の発赤、掻痒症が各々 13%、27%、

19%に認められた。また、治療中に軽度の成長率の低下がみられた。わが国のペグインターフェロン α -2a 単独療法における成長の報告でも治療中には成長率の低下があるものの治療終了後には成長率の回復が得られるとしている³⁴³⁾。

以上より、小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンに治療は、安全で効果的と欧米では判断された。

わが国からは、ペグインターフェロン α -2a 単独療法^{343, 344)}とペグインターフェロン+リバビリン併用療法³⁴⁵⁾の多施設共同研究が報告されている。ペグインターフェロン α -2a 単独療法は、ゲノタイプ 1 あるいは 2 型、4-18 歳の症例に前向きで 3 μ g/kg/週 \times 48 週投与し、22 例のうち 10 例(45%)で SVR が得られた。ペグインターフェロン+リバビリン併用療法では、ゲノタイプ 1 あるいは 2 型、18 歳未満の症例の後向き調査で、ペグインターフェロン α -2b 1.5 μ g/kg/週+リバビリン 15mg/日 \times 24 週(ゲノタイプ 2)あるいは 48 週(ゲノタイプ 1)投与し、84 例のうち 72 例(86%)で SVR が得られた。しかも、1型に対する SVR 率は *IL28B* major type で有意に高いことが示された(major 88% vs. hetero/minor 47%)。また、中国の小児(1-6 歳)を対象とした PEG-IFN/RBV 併用療法の効果は高く、特に *IL28B* major type で有意に高かった(99.0% vs 80%, p=0.002)³⁴⁶⁾。

AASLD と欧州肝臓学会(EASL)からは、各々 2020 年と 2018 年に小児に対するガイドラインが発表されている^{324, 347)}。両ガイドラインともインターフェロン治療については、もはや治療法の選択肢として挙げられていない。

【Recommendation】

- 小児 C 型慢性肝炎に対する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、これまで比較的安全で効果的とされ、*IL28B* SNP が治療効果に関連した(レベル 2a)。
- 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(レベル 2a)。

7-6-6-2. 直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)治療薬

欧米では、すでにソホスブビルならびにレジパスビル/ソホスブビルの 12 歳以上での使用は承認されている³³⁵⁾。その後、わが国を含む世界規模でのグレカプレビル水和物・ピブレンタスビルの小児における効果についての治験が行われた³⁴⁸⁾。この治験は、肝硬変患者を除く 12 歳から 17 歳までの C 型慢性肝炎小児 47 例(初回治療 36 例、治療既往 11 例)を対象とした。白人 35 例、黒人 4 例、アジア人 6 例、それ以外が 2 例で、ゲノタイプは、1 型 37 例、2 型 3 例、3 型 4 例、4 型 3 例である。投与量は成人と同様で、グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg を 1 日 1 回、原則として 8 週間服用した。但し、ゲノタイプ 3 と治療既往の合計 3 例のみ 16 週間服用した。SVR12 は全例で達成し、再発はない。また、重大な副作用も認められなかった。この結果から、わが国でも DAA として初めて 2019 年 8 月 22 日付で 12 歳以上の C 型慢性肝炎症例に治療適応が認可された。

【Recommendation】

- 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(レベル 6)。
- 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(レベル 2a)。
- 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(レベル 2a, グレード A)。
- 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(レベル 6, グレード C1)。

7-6-7. 小児 C 型慢性肝炎の治療目標と治療後のフォローアップ

小児 C 型慢性肝炎の治療目標は HCV の排除であるが、過去の治療歴の有無に関わらず現在の DAAs の治療によってほぼ全例で達成することが可能となっている。前述のように小児期に HCV による線維化が進行している例は少なく、治療後に発癌する可能性は低いと思われるが、治療終了後の症例をいつまでフォローすべきか報告はほとんどなく、コンセンサスも得られていない。

【Recommendation】

- 治療終了後の経過観察期間についてのエビデンスおよびコンセンサスはない(レベル 6)

7-6-8. 小児 HCV に関する海外ガイドラインおよび AMED 研究班ガイドライン

7-6-8-1. EASL ガイドラインの要点

2018 年に小児に対するガイドライン³⁴⁷⁾ が発表されている。

小児の主な感染経路は母子感染であり、青年期では薬物乱用による感染の危険がある。HIV-HCV 共感染の母親から出生した児は、単独感染の母から出生した児より感染率は高い。HCV RNA 陽性の母から出生した児は生後 18 か月以降で HCV の感染の有無を検査すべきである。肝硬変や肝がんは小児ではまれである。しかし、基礎にサラセミア、鉄過剰症、HIV 共感染、血液・悪性腫瘍によって化学療法歴がある小児では肝線維化の進行が早い可能性がある。肥満も肝線維化を助長する可能性がある。

小児の DAA 治療薬の治験は 2 件で終了し、効果は以下のとおりである。

1) ゲノタイプ 1(12-17 歳)の 100 例にレジパスビル/ソホスブビルを 12 週間投与し、SVR 率は 98%(98/100)であった³⁴⁹⁾。

2) ゲノタイプ 2,3,4(12-17 歳)の 52 症例にソホスブビル/リバビリンを投与し、SVR 率は 98%(51/52)であった³⁵⁰⁾。

これらの結果から EASL では、以下のような推奨をしている。

- ・12 歳以上、ゲノタイプ 1,4,5,6、初回ならびに既治療で慢性肝炎あるいは Child-Pugh A までの代償性肝硬変例:レジパスビル(90mg)/ソホスブビル(400mg) を 12 週投与する。
- ・12 歳以上、ゲノタイプ 2,3 初回ならびに既治療で慢性肝炎あるいは Child-Pugh A までの代償性肝硬

変例:新しい治療法が成人で確立され小児での安全性が確認されるまで待機

・12歳未満:全ゲノタイプ対応のDAA治療薬の小児での適応が承認されるまで延期

7-6-8-2. AASLD ガイドラインの要点

2020年に小児に対するガイドライン³²⁴⁾が発表されている。

DAA治療薬は、小児でもインターフェロン+リバビリン治療で一時的な成長障害の懸念がなく安全に服用できる。また、インターフェロン療法では、ゲノタイプ1と4での効果が悪かったが、現在治験を含めた小児に対するDAA治療薬では、安全性、忍容性、効果についての評価は高い。12歳以下の小児でのDAA治療は、費用対効果が高く、若年成人以降にまで治療を延期すると生涯で経験する肝疾患を含む様々な疾患の危険度が増加する^{341, 351)}。

これらの結果からAASLDでは、以下のような小児に対してDAA治療を推奨している。

初回治療あるいはインターフェロン治療歴のある小児の非肝硬変あるいはChild-Pugh Aまでの代償性肝硬変例

・12歳以上あるいは45kg以上、初回投与、ゲノタイプ不問、非肝硬変あるいは代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 8週投与

・3歳以上、初回投与あるいはインターフェロン治療歴あり、ゲノタイプ1,4,5,6、非肝硬変あるいは代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 12週投与

DAA治療歴のある小児の非肝硬変あるいはChild-Pugh Aまでの代償性肝硬変例

・ゲノタイプ1,2,4,5,6、12歳以上あるいは45kg以上、インターフェロン治療歴あるいはソホスブビル治療歴あり、NS3/4A阻害薬あるいはNS5A阻害薬治療歴なし、非肝硬変:グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 8週投与

・ゲノタイプ1,2,4,5,6、12歳以上あるいは45kg以上、インターフェロン治療歴あるいはソホスブビル治療歴あり、NS3/4A阻害薬あるいはNS5A阻害薬治療歴なし、代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 12週

・ゲノタイプ3、12歳以上あるいは45kg以上、インターフェロン治療歴あるいはソホスブビル治療歴あり、NS3/4A阻害薬あるいはNS5A阻害薬治療歴なし、非肝硬変あるいは代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 16週

・ゲノタイプ1、12歳以上あるいは45kg以上、NS3/4A阻害薬治療歴あり、NS5A阻害薬治療歴なし、非肝硬変あるいは代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 12週

・ゲノタイプ1、12歳以上あるいは45kg以上、NS3/4A阻害薬治療歴なし、NS5A阻害薬治療歴あり、非肝硬変あるいは代償性肝硬変(Child-Pugh Aまで):グレカプレビル水和物 300mg/ピブレンタスビル 120mg 16週

・ゲノタイプ1、3歳以上、インターフェロン(リバビリン治療歴は不問)+NS3/4A阻害薬治療歴あり、非肝硬変:レジパスビル/ソホスブビルを体重に応じて12週 体重<17kg 33.75mg/150mg; 17kg以上 35kg未

満 45mg/200mg; 35kg 以上 90mg/400mg

・ゲノタイプ 1, 3 歳以上、インターフェロン(リバビリン治療歴は不問)+NS3/4A 阻害薬治療歴あり、代償性肝硬変 (Child-Pugh A まで) :レジパスビル/ソホスブビルを体重に応じて 24 週 体重<17kg 33.75mg/150mg; 17kg 以上 35kg 未満 45mg/200mg; 35kg 以上 90mg/400mg

・ゲノタイプ 4,5,6, 3 歳以上、インターフェロン(リバビリン治療歴は不問)+NS3/4A 阻害薬治療歴あり、非肝硬変あるいは代償性肝硬変 (Child-Pugh A まで) :レジパスビル/ソホスブビルを体重に応じて12週 体重<17kg 33.75mg/150mg; 17kg 以上 35kg 未満 45mg/200mg; 35kg 以上 90mg/400mg

7-6-8-3. わが国における C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインの要点

AMED 研究班によって「C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」が作成され、2020 年 5 月に公開された³²³⁾。

以下のステートメントが示されている。

表 16 C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインのステートメント

CQ	ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデ ンスレ ベル
CQ1	母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる。		A
CQ2	C型肝炎キャリア妊婦に対して、選択的帝王切開により母子感染率は低下せず、母子感染予防目的として帝王切開をしないことを推奨する。ただし、HCV RNA量高値群のキャリア妊婦に対しては、わが国の分娩様式別母子感染率を示し、分娩様式について妊婦・家族の意思を尊重する。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ3	C型肝炎キャリア妊婦から出生した児に対して、母乳栄養でも母子感染率は上昇しないため、母子感染予防の目的で人工栄養を行わないことを推奨する。	強い推奨 (82.4%)	C
CQ4	C型肝炎母子感染の診断のためには、HCV RNA検査を生後3か月から12か月までの間に3か月以上あけて少なくとも2回行う。HCV抗体検査は、生後18か月以降に行う。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ5	C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20-30%の割合でウイルスが自然消失する。		C
CQ6	C型肝炎母子感染の小児に年1回以上の肝機能検査 (AST/ALT) を行うことを推奨する。	強い推奨 (88.2%)	C
CQ7	12歳以上の小児では、C型慢性肝炎は治療の適応がある。	強い推奨 (88.2%)	C
	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。	弱い推奨 (76.5%)	C
CQ8	C型肝炎ウイルスによる小児期から若年成人期の肝発癌は極めてまれであるが、基礎疾患を有する症例において発症の報告がある。小児期の肝発癌抑制をアウトカムとしたRCTはなく、小児期の抗ウイルス治療の肝発癌抑制効果は不明であるものの、白血病などの基礎疾患を有する症例では小児期の抗ウイルス治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (94.1%)	D

8. 肝庇護剤による治療

肝庇護剤による治療は HCV の排除を目的とするのではなく、肝炎を鎮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である。C 型慢性肝炎で肝庇護剤による治療の適応になるのは、AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN や IFN フリーDAA などによる抗ウイルス治療が施行できない患者、抗ウイルス治療でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス治療を希望しない患者などである。肝庇護治療の中でも科学的に有用性が示されているのは UDCA と SNMC である。

8-1. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

UDCA は胆汁酸製剤であり、1日 600～900 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³⁵²⁾。

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^{353, 354)}。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³⁵³⁾。したがって、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³⁵⁵⁾。

8-2. 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^{356, 357)}。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^{358, 359)}。また、SNMC の長期投与は対照群よりも有意に肝硬変症への進展を抑制していた³⁶⁰⁾。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^{360, 361)}。さらに IFN 治療が無効であった症例においても SNMC の投与群で肝発癌が有意に低かったと報告されている^{362, 363)}。

8-3. 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治療

SNMC 単独と SNMC に UDCA を併用した併用治療との 2 群での無作為化比較対照試験では、併用群で有意に ALT 値の改善率が高かった³⁶⁴⁾。このように併用治療は炎症の鎮静化に有用である。

【Recommendation】

- C 型慢性肝炎に対する肝庇護治療として UDCA の内服、SNMC の注射、および両剤の併用治療が推奨される(レベル 2b、グレード B)。

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*

- Hepatology 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. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017.
 16. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-26.
 17. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89:476-483.
 18. Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2017.
 19. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:933-939.
 20. 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.
 21. 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-e142.
 22. 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.
 23. 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.
24. 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.
 25. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-91.
 30. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
 31. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2017.
 32. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
37. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37.
 38. Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon-alpha and cancer: mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie* 2007;89:884-93.
 39. George PM, Badiger R, Alazawi W, et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther* 2012;135:44-53.
 40. Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H, et al. The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and direct-acting antiviral therapy. *PLoS One* 2017;12:e0182710.
 41. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. *Liver Int* 2019;39:448-454.
 42. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. *J Hepatol* 2018;68:646-654.
 43. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.e1.
 44. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017.
 45. Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244-2253.
 46. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-747.
 47. 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.
 48. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.

49. 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.
50. Hsu YC, Ho HJ, Wu MS, et al. Postoperative peg-interferon plus ribavirin is associated with reduced recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;58:150-7.
51. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, et al. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-92.
52. Singal AK, Freeman DH, Jr., Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:851-8.
53. Shen YC, Hsu C, Chen LT, et al. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889-94.
54. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:1042-1049.
55. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
56. Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, et al. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859-860.
57. Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *J Hepatol* 2016;65:861-862.
58. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734-740.
59. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:160-168.
60. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, et al. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017;37:1157-1166.
61. Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, et al. Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor

Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2017;62:2932-2942.

62. Mashiba T, Joko K, Kurosaki M, et al. Does interferon-free direct-acting antiviral therapy for hepatitis C after curative treatment for hepatocellular carcinoma lead to unexpected recurrences of HCC? A multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *PLoS One* 2018;13:e0194704.
63. Nagaoki Y, Imamura M, Nishida Y, et al. The impact of interferon-free direct-acting antivirals on clinical outcome after curative treatment for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: Comparison with interferon-based therapy. *J Med Virol* 2019;91:650-658.
64. Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, et al. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol* 2019;70:78-86.
65. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204-1212.
66. Hiramatsu N, Oze T, Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. *Hepatol Res* 2015;45:152-61.
67. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;57:230-6.
68. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. *J Med Virol* 2011;83:1016-22.
69. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Complex Association of Virus- and Host-Related Factors with Hepatocellular Carcinoma Rate following Hepatitis C Virus Clearance. *J Clin Microbiol* 2019;57.
70. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-73.
71. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, et al. alpha-fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;58:1253-62.
72. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in

- Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421.e4.
73. Chang KC, Hung CH, Lu SN, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2766-72.
 74. Chang KC, Tseng PL, Wu YY, et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1017-24.
 75. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016;64:130-7.
 76. Hamada K, Saitoh S, Nishino N, et al. Shear wave elastography predicts hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients after sustained virological response. *PLoS One* 2018;13:e0195173.
 77. Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, et al. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma After Successful Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2016;63:723-9.
 78. Huang CF, Wang SC, Yeh ML, et al. Association of serial serum major histocompatibility complex class I chain-related A measurements with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients after viral eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:249-255.
 79. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2014;61:67-74.
 80. Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011;128:2344-52.
 81. Iio E, Matsuura K, Shimada N, et al. TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus by interferon-free therapy. *J Gastroenterol* 2018.
 82. Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, et al. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon. *J Gastroenterol* 2005;40:148-56.
 83. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, et al. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol*

- 2018;69:1088-1098.
84. Janjua NZ, Chong M, Kuo M, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol* 2017;66:504-513.
 85. Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 2004;101:1616-22.
 86. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, et al. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2017;152:1383-1394.
 87. Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, et al. Outcome of All-Oral Direct-Acting Antiviral Regimens on the Rate of Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1-Related Chronic Liver Disease. *Oncology* 2017;93:92-98.
 88. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, et al. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:104-113.
 89. Ooka Y, Miho K, Shuntaro O, et al. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection. *Hepatol Int* 2018;12:523-530.
 90. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Post-treatment levels of alpha-fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1186-95.
 91. Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, et al. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One* 2015;10:e0129053.
 92. Sato S, Genda T, Ichida T, et al. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Development after Hepatitis C Virus Eradication Using Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein. *Int J Mol Sci* 2016;17.
 93. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Post-treatment levels of alpha-fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatol Res* 2017;47:1021-1031.
 94. Tanaka A, Uegaki S, Kurihara H, et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*

- 2007;13:5180-7.
95. Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:752-8.
 96. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1183-9.
 97. Wang JH, Yen YH, Yao CC, et al. Liver stiffness-based score in hepatoma risk assessment for chronic hepatitis C patients after successful antiviral therapy. *Liver Int* 2016;36:1793-1799.
 98. Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, et al. Predictors of hepatocellular carcinoma occurrence after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2019;49:136-146.
 99. Yamashita N, Ohho A, Yamasaki A, et al. Hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients achieving a sustained virological response to interferon: significance of lifelong periodic cancer screening for improving outcomes. *J Gastroenterol* 2014;49:1504-13.
 100. Yasuda S, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Substitutions in interferon sensitivity-determining region and hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1904-1911.
 101. Yasui Y, Kurosaki M, Komiyama Y, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts early occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response by direct-acting antivirals for hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2018;48:1131-1139.
 102. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Hepatol Res* 2019.
 103. Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, et al. Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. *J Viral Hepat* 2017;24:472-476.
 104. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *J Clin Invest* 2014;124:3352-63.
 105. Burchill MA, Golden-Mason L, Wind-Rotolo M, et al. Memory re-differentiation and reduced lymphocyte activation in chronic HCV-infected patients receiving direct-acting

- antivirals. *J Viral Hepat* 2015;22:983-91.
106. Chu PS, Nakamoto N, Taniki N, et al. On-treatment decrease of NKG2D correlates to early emergence of clinically evident hepatocellular carcinoma after interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2017;12:e0179096.
 107. Langhans B, Nischalke HD, Kramer B, et al. Increased peripheral CD4(+) regulatory T cells persist after successful direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;66:888-896.
 108. Ning G, Li YT, Chen YM, et al. Dynamic Changes of the Frequency of Classic and Inflammatory Monocytes Subsets and Natural Killer Cells in Chronic Hepatitis C Patients Treated by Direct-Acting Antiviral Agents. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:3612403.
 109. Spaan M, van Oord G, Kreefft K, et al. Immunological Analysis During Interferon-Free Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection Reveals Modulation of the Natural Killer Cell Compartment. *J Infect Dis* 2016;213:216-23.
 110. Faillaci F, Marzi L, Critelli R, et al. Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals. *Hepatology* 2018;68:1010-1024.
 111. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. *PLoS One* 2016;11:e0167934.
 112. Debes JD, van Tilborg M, Groothuisink ZMA, et al. Levels of Cytokines in Serum Associate With Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV Infection Treated With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology* 2018;154:515-517.e3.
 113. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:390-9.
 114. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003;23 Suppl 1:23-8.
 115. 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.
 116. Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51:1176-84.
 117. 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.

118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 2006;344:119-30.
124. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-81.
125. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-64.
126. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
127. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-51.
128. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4.
129. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
130. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005;48:372-80.
131. El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin

- combination therapy. *Hepatology* 2008;48:38-47.
132. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;96:224-30.
 133. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81.
 134. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016;64:486-504.
 135. 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.
 136. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-23.
 137. 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.
 138. 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.
 139. Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:277-94.
 140. 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.
 141. 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-61.
 145. 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.

146. 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.
147. 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.
148. 抗ウイルス剤「コペガス」錠添付文書. 中外製薬, 2011.
149. 抗ウイルス剤「レボトール」カプセル添付文書. MSD, 2011.
150. 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.
151. 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 ヶ月併用療法との retrospective な比較. *肝・胆・膵* 2004;49:1099-1121.
152. 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.
153. 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;52:645-663.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.

159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Liverton NJ, Carroll SS, Dimuzio J, et al. MK-7009, a potent and selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4A protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:305-11.
163. MSD. パニヘップ インタビューフォーム. 2014.
164. 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.
165. 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.
166. Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y, et al. All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. *Hepatology* 2014;60:1135A.
167. 芥田憲夫. ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法 -市販後治療成績-. *肝胆膵* 2015;71:1193-1197.
168. ブリストル・マイヤーズ株式会社. ダクルインザ・スンベプラ 市販直後調査報告, 2015.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:487-503.
174. 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;384:1597-1605.

175. 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.
176. Fridell RA, Wang C, Sun JH, et al. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations. *Hepatology* 2011;54:1924-35.
177. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
178. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
179. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
180. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
181. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-8.
182. 池田裕喜, 野崎昭人, 清水弘仁, 他. 実臨床における **Genotype 2 の C 型慢性肝疾患** に対するソホスブビル・リバビリン併用療法の治療成績 ～神奈川県基幹病院による多施設共同研究～. *肝臓* 2016;57:561-564.
183. ギリアド・サイエンシズ株式会社. 抗ウイルス剤「ソバルディ」錠 400mg 添付文書. 2017.
184. Lawitz EJ, Gruener D, Hill JM, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol* 2012;57:24-31.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Gane EJ, Hyland RH, Yang Y, et al. Efficacy of Ledipasvir Plus Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology* 2017;152:1366-1371.
189. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose

- combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-53.
190. Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Liver Int* 2018.
191. ギリアド・サイエンシズ. ジェノタイプ1の C 型慢性肝疾患に対する使用成績調査の中間結果報告. 2018.
192. ハーボニー配合錠 インタビューフォーム: ギリアド・サイエンシズ株式会社, 2015.
193. ギリアド・サイエンシズ株式会社. ハーボニー®配合錠 「市販直後調査」第3回中間報告. 2016.
194. ギリアド・サイエンシズ. ハーボニー配合錠 添付文書. 2018.
195. MSD 株式会社. 抗ウイルス剤 エレルサ錠 50mg インタビューフォーム. https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/if_erelsa_tab.pdf 2016.
196. MSD 株式会社. 抗ウイルス剤 グラジナ錠 50mg インタビューフォーム. https://www.msconnect.jp/static/mcijapan/images/if_grazyna_tab.pdf 2016.
197. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017;52:520-533.
198. 医薬品医療機器総合機構 独. エレルサ審査報告書. http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161013004/170050000_22800AMX00711_A100_1.pdf 2016.
199. 医薬品医療機器総合機構 独. グラジナ審査報告書. http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161013003/170050000_22800AMX00710_A100_1.pdf 2016.
200. アヅヴィ合同会社. マヅィレット配合錠 インタビューフォーム. 2017.
201. Gane E, Poordad F, Wang S, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;151:651-659.e1.
202. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263-271.
203. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology* 2017.
204. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment.

- Hepatology 2017;66:389-397.
205. Fornis X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.
 206. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-1455.
 207. アヅィ合同会社. マヅィレット配合錠 添付文書. 2017.
 208. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-607.
 209. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17.
 210. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, et al. Patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus treated with sofosbuvir and velpatasvir: The ASTRAL-5 study. *Liver Int* 2017;37:1796-1804.
 211. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28.
 212. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol* 2019;54:87-95.
 213. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017;66:1083-1089.
 214. Izumi N, Takehara T, Chayama K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int* 2018;12:356-367.
 215. Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, et al. Initial- and re-treatment effectiveness of glecaprevir and pibrentasvir for Japanese patients with chronic hepatitis C virus-genotype 1/2/3 infections. *J Gastroenterol* 2019.
 216. Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, et al. Favorable efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir as salvage therapy for HCV failures to prior direct-acting antivirals regimens. *J Med Virol* 2019;91:102-106.
 217. Kurosaki M, Itakura J, Izumi N. NS5A resistance profile of genotype 1b virological failures that impacts outcome of re-treatment by glecaprevir/pibrentasvir: Nation-wide

- real world study. *J Hepatol* 2019;70:e111.
218. Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir for Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1 or 2 infection: Results from a multicenter, real-world cohort study. *Hepatol Res* 2019.
219. Osawa M, Imamura M, Teraoka Y, et al. Real-world efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C patient with previous direct-acting antiviral therapy failures. *J Gastroenterol* 2019;54:291-296.
220. Uemura H, Uchida Y, Kouyama JI, et al. NS5A-P32 deletion as a factor involved in virologic failure in patients receiving glecaprevir and pibrentasvir. *J Gastroenterol* 2019.
221. Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, et al. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. *J Med Virol* 2016.
222. 渡邊 俊, 三浦 光, 森本 直, 他. グレカプレビル/ピブレンタスビル治療はゲノタイプ 2 型 C 型慢性肝疾患に対するソフォスブビル+リバビリン治療のウイルス学的無効例に有効である. *肝臓* 2019;60:77-79.
223. 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.
224. Aghemo A, Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. *Gut* 2014;63:380-1.
225. Liaw YF. Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger? *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:597-8.
226. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100-7.
227. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
228. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.e3.
229. Liu CJ, Chen PJ. Updates on the treatment and outcomes of dual chronic hepatitis C and B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:2955-61.
230. Yu ML, Lee CM, Chuang WL, et al. HBsAg profiles in patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *J Infect Dis* 2010;202:86-92.

231. Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304-6.
232. De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016;78:27-30.
233. Takayama H, Sato T, Ikeda F, et al. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res* 2015.
234. ブリストルマイヤーズスクラブ株式会社. ダクルインザ・スンベプラ 適正使用のお願い. 2016.
235. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon- α 2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-90.
236. Yu ML, Lee CM, Chen CL, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. *Hepatology* 2013;57:2135-42.
237. Liu CJ, Chu YT, Shau WY, et al. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alpha and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut* 2014;63:506-14.
238. 厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患」研究班(小池和彦班長) 平成 15 年度報告書. 2004.
239. Sulkowski M. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *J Hepatol* 2014;61::S108-119.
240. Yen YF, Yen MY, Su LW, et al. Prevalences and associated risk factors of HCV/HIV co-infection and HCV mono-infection among injecting drug users in a methadone maintenance treatment program in Taipei, Taiwan. *BMC Public Health* 2012;12:1066.
241. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
242. de Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008;15:427-33.
243. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral

- therapy: a meta-analysis. *Aids* 2008;22:1979-91.
244. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, et al. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatology* 2009;39:657-63.
245. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:407-13.
246. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *Jama* 2012;308:370-8.
247. Mira JA, Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1646-53.
248. Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *Aids* 2006;20:2361-9.
249. Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Annu Rev Med* 2008;59:473-85.
250. Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfecting patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatology* 2012;56:788-94.
251. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:86-96.
252. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1579-87.
253. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-13.
254. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *Jama* 2015;313:1232-9.
255. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE

- CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319-27.
256. Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-106.
257. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *Jama* 2014;312:353-61.
258. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-42.
259. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011;18:745-59.
260. Nkontchou G, Ziou M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 2011;18:e516-22.
261. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011;54:789-800.
262. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462-70.
263. ギリアド・サイエンシズ株式会社. ソバルディ錠 400mg インタビューフォーム. 2017.
264. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:186-92.
265. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014;9:e100790.
266. Lemos LB, Perez RM, Lemos MM, et al. Hepatitis C among predialysis patients: prevalence and characteristics in a large cohort of patients. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c135-40.
267. 社団法人日本透析医学会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在」. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2008.html> 2008.
268. Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol* 2010;20:30-9.
269. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on

- survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;14:697-703.
270. 社団法人日本透析医学会. 透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン. *日本透析医学会雑誌* 2011;44:481-531.
271. 田端秀日朗, 菊地勘, 石田英樹, 他. 生体腎移植での HCV 抗体陽性レシピエントにおける腎生着率と生存率の検討. *日本透析医学会雑誌* 2012;45:1147-1153.
272. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c133-9.
273. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016.
274. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016.
275. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-45.
276. 厚川正則, 豊田秀穂, 高口浩一, 他. 慢性腎臓病合併 C 型慢性肝炎に対するエルバスビル・グラゾプレビル療法の有効性と安全性. *肝臓* 2017;58:678-680.
277. 厚川. *肝臓* 2018;59:578-580.
278. 江口 晋, 梅下 浩, 大段 秀, 他. 肝移植症例登録報告. *移植* 2018;53:109-123.
279. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey. *Transpl Int* 2014;27:767-74.
280. Chen CL, Kabilig CS, Concejero AM. Why does living donor liver transplantation flourish in Asia? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:746-51.
281. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
282. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013;58:1028-41.
283. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*

- 2000;32:852-8.
284. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, et al. One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004;10:1240-7.
 285. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9:S44-7.
 286. Gambato M, Frigo AC, Rodriguez Castro KI, et al. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. *Transplantation* 2013;95:1528-34.
 287. Sela N CK, Chandok N, Marotta P, Wall W, Hernandez-Alejandro R. Changing donor characteristics in liver transplantation over the last 10 years in Canada. *Liver Transpl* 2013;19:1236-1244.
 288. Rosenberg PM, Farrell JJ, Abraczinskas DR, et al. Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis--hepatitis C virus in HIV coinfection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:478-83.
 289. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274-87.
 290. Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;139:1577-85, 1585.e1-3.
 291. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology* 2012;142:1132-1139.e1.
 292. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20-7.
 293. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78-86.
 294. Ikegami T, Yoshizumi T, Yoshida Y, et al. Telaprevir versus simeprevir for the treatment of recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 2016;46:E136-45.
 295. Ueda Y, Ikegami T, Soyama A, et al. Simeprevir or telaprevir with peginterferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Hepatol Res* 2016;46:1285-1293.
 296. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent

- hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Clin Transplant* 2017;31.
297. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59.
298. Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, et al. Persistence of Virologic Response after Liver Transplant in Hepatitis C Patients Treated with Ledipasvir / Sofosbuvir Plus Ribavirin Pretransplant. *Ann Hepatol* 2017;16:375-381.
299. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* 2017;52:986-991.
300. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369.
301. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:557-565.
302. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018;68:1298-1307.
303. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* 2019.
304. Shiratori Y, Kato N, Yoshida H, et al. Sustained viral response is rarely achieved in patients with high viral load of HCV RNA by excessive interferon therapy. *Dig Dis Sci* 2000;45:565-74.
305. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477-487.
306. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013;163:1549-1552 e1.
307. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765-73.
308. 厚生労働科学労働補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班. C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針(平成16年12月) *日本小児科学会雑誌* 2005;109:78-9.

309. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 1997;26:771-5.
310. Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2018;53:419-426.
311. Network EPHCV. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
312. Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;70:373-7.
313. 大戸斉. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 平成18年度総括・分担研究法報告書 2007:1-18.
314. Inui A, Fujisawa T, Sogo T, et al. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:617-9.
315. Boxall E, Baumann K, Price N, et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol* 2007;38:91-5.
316. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-13.
317. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:315 e1-5.
318. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, et al. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014;34:882-91.
319. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会. CQ 607 妊娠中に HCV 抗体陽性が判明した場合は?. *産婦人科診療ガイドライン-産科編* 2017:358-61.
320. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-7.
321. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005;43:515-25.
322. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005546.
323. 肝炎等克服実用化研究事業「小児期のウイルス性肝炎の病態解明と治療の標準化に関する研究」班 日感. C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン. 2020.
324. AASLD, IDSA. HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for Testing,

- Managing, and Treating Hepatitis C 2020:<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/children>.
325. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
 326. Honegger J, Crim L, Gowda C. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of vertically-acquired hepatitis C virus (HCV) infection in early infancy. *ID Week* 2018:abstract 2215.
 327. Biswas A, Firdaus R, Gupta D, et al. Interferon λ 3 gene (IL28B) is associated with spontaneous or treatment-induced viral clearance in hepatitis C virus-infected multitransfused patients with thalassemia. *Transfusion* 2017;57:1376-1384.
 328. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139:1586-92, 1592 e1.
 329. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:1216-24.
 330. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-55.
 331. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580-6.
 332. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225-35.
 333. Inui A, Fujisawa T, Miyagawa Y, et al. Histologic activity of the liver in children with transfusion-associated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:748-53.
 334. Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004;103:2460-6.
 335. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505-515.

336. Dezsófi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:408-20.
337. Behairy Bel S, Sira MM, Zalata KR, et al. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol* 2016;22:4238-49.
338. Geng XX, Huang RG, Lin JM, et al. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:294-303.
339. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226-30.
340. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341-7.
341. Greenway E, Haines A, Ling SC. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new direct-acting antivirals. *The Liver Meeting 2019* 2019:abstract 1619.
342. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:961-7.
343. Tsunoda T, Inui A, Etani Y, et al. Efficacy of pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2011;41:399-404.
344. Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, et al. Effects of pegylated interferon- α 2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2014;44:251-8.
345. Suzuki M, Tajiri H, Tanaka Y, et al. Peginterferon Therapy in Children With Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Multicenter Study in Japan, 2004-2013. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:88-93.
346. Zhong YW, Zhang HF, Shi YM, et al. IL28B SNP rs12979860 is the Critical Predictor for Sustained Viral Response in Chinese Children Aged 1 to 6 Years with Chronic Hepatitis C. *Int J Biol Sci* 2016;12:1357-1362.
347. Liver EAftSot. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
348. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2020;71:456-462.
349. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection.

- Hepatology 2017;66:371-378.
350. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102-1110.
 351. Nguyen J, Barritt ASt, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr* 2019;207:90-96.
 352. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatology Res* 2008;38:123-31.
 353. 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.
 354. 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.
 355. 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.
 356. 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;26:423-438.
 357. 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 —二重盲検法による検討—. *医学のあゆみ* 1977;102:562.
 358. Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatology Res* 2001;19:31-40.
 359. 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.
 360. 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.
 361. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997;79:1494-500.
 362. Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 2007;37 Suppl 2:S287-93.
 363. 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.

364. 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.

肝炎治療ガイドライン作成に関する利益相反について（2017年11月30日現在）

日本肝臓学会肝炎治療ガイドラインの作成委員は、関連疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準について各委員より利益相反状況の申告を得た。

委員等はすべて、肝炎治療ガイドラインの内容に関して、ウイルス性肝炎および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学のおよび医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOLの向上を旨として策定作業を行った。

申告された企業名は下記の通りである（2014年1月1日～2014年12月31日）。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。（企業名は、2015年12月現在）

- 1 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。

(無)

- 2 株式の保有については、1つの企業についての年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする。

(無)

- 3 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの特許権使用料が年間100万円以上とする。

(有) 株式会社エスアールエル

- 4 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、1つの企業・組織や団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。

(有) 味の素製薬株式会社、アヅヴィ合同会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライ
ン株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、プリストル・マイ
ヤーズ スクイブ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

- 5 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。

(無)

- 6 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・組織や団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費、委任経理金など）に対して支払われた総額が年間100万円以上とする。

(無)

- 7 企業・組織や団体が提供する治験費、奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上とする。

(有) MSD株式会社、中外製薬

- 8 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属している場合とする。

(有) エーザイ株式会社、MSD 株式会社、大日本住友製薬株式会社、中外製薬株式会社、東レ株式会社、ブリ
ストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、株式会社ミノファーゲン製薬

9 その他、研究、教育、診療とは無関係な旅費、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体か
ら受けた総額が年間5万円以上とする。

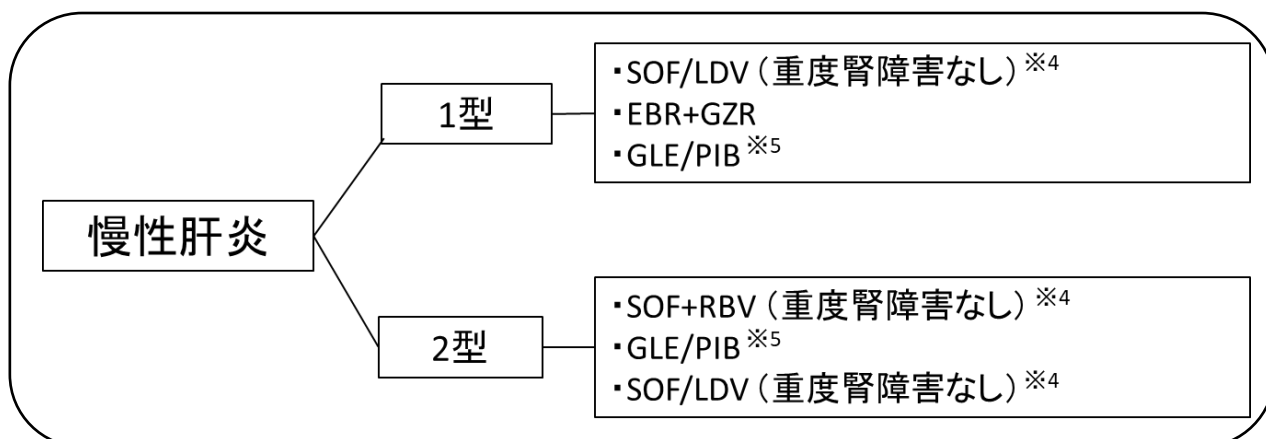
(無)

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。

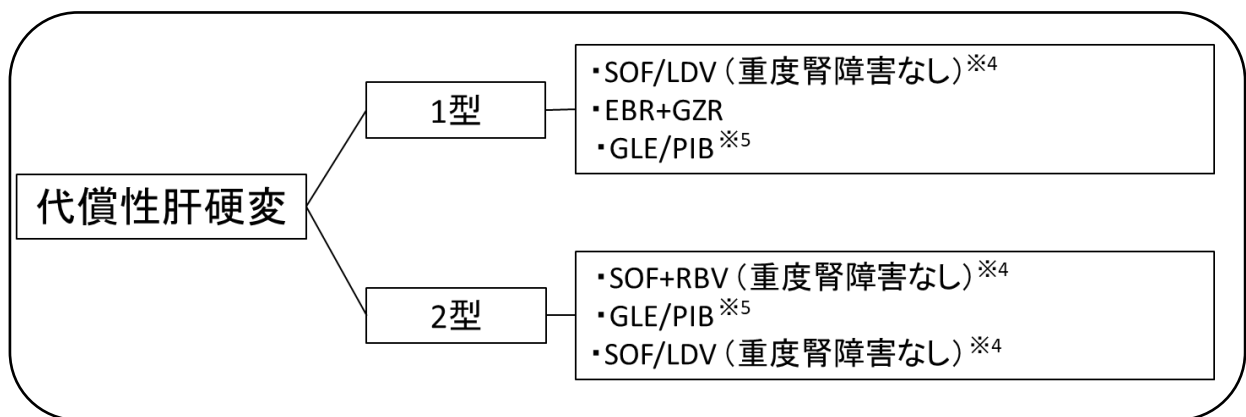
- 経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- DAA 前治療不成功例では L31 や Y93 以外に P32 欠失や A92 など多彩な変異が出現する。ことに P32 欠失は、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療不成功例だけでなく、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合錠、ソホスブビル/レジパスビル配合錠、エルバスビル+グラゾプレビル併用による不成功例でも出現し、NS5A 阻害薬に対して強い耐性を示す。また P32 欠失以外の変異が治療効果低下に関与する可能性がある。従って、DAA 前治療不成功例に対する 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



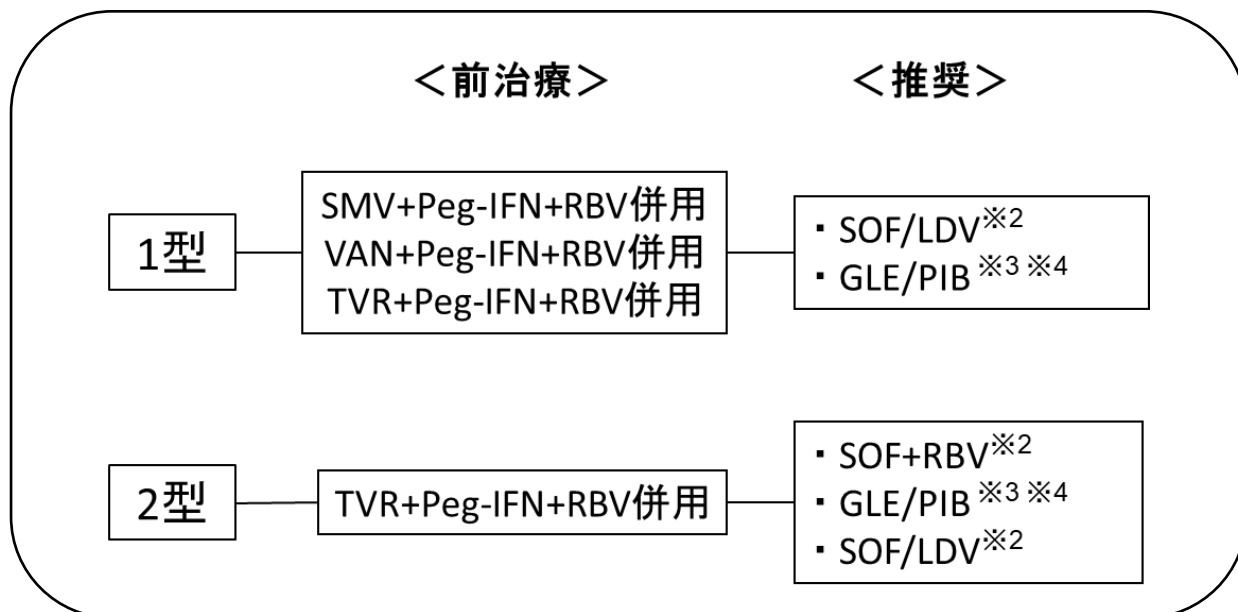
- ※¹ 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス治療を行う。
- ※² 治療前の NS5A 変異測定が推奨されていない治療レジメンにおいても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。
- ※³ 1 型と 2 型の混合感染に対しては、すべてのゲノタイプに有効な GLE/PIB ないし SOF/LDV で治療する。
- ※⁴ 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。
- ※⁵ 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、DAA 治療歴のない慢性肝炎では 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ブビル/ベルパタスビ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/分/1.73m²) 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）



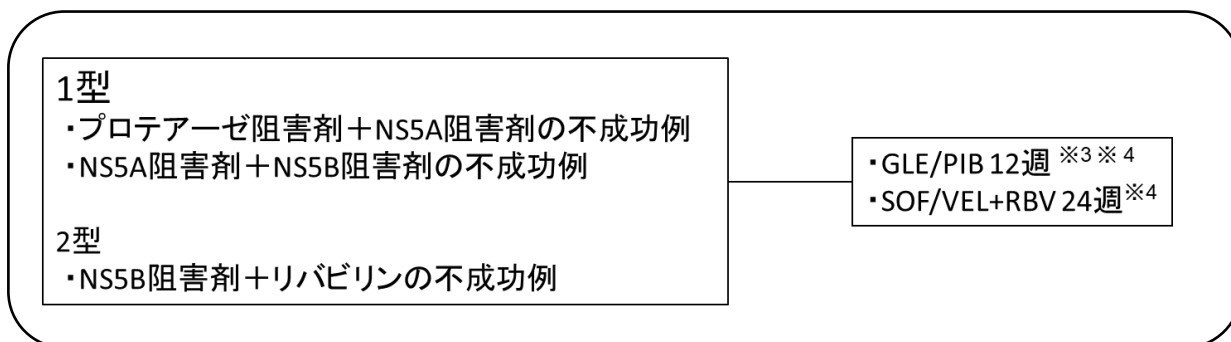
※1 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠以外の IFN フリーレジメンは Child-Pugh 分類 grade B または C の症例には禁忌、ないし使用すべきではない。DAA 治療歴のない代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の保険適用はない。

※2 重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m²) 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。

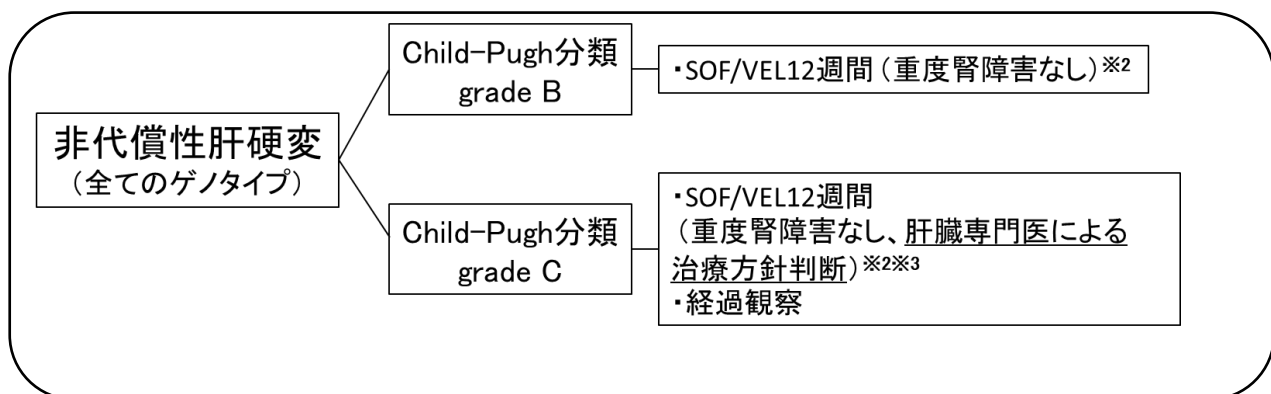
※4 プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV 前治療により誘導された NS3 変異の影響についてのエビデンスはない。

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、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 阻害薬+NS5A 阻害薬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。

資料2 IFNフリーDAA 製剤の併用禁忌・併用注意薬 (■ :併用禁忌、■ :併用注意)

* 2019年2月現在の各添付文書より。

* 太矢印(↑/↓):DAAの血中濃度が増加/減少し、効果が増強/減弱するおそれがある。

* 細矢印(↑/↓);併用薬の血中濃度が増加/減少し、効果が増強/減弱するおそれがある。

	薬剤名	主な商品名	SOF	Harvoni (SOF/ LDV)	EBR	GZR	Maviret (GLE/PIB)	Epclusa (SOF/ VEL)
消化器系薬								
制酸剤								
	乾燥水酸化アルミニウムゲル	アルミゲル		↓				↓
	水酸化マグネシウム	ミルマグ		↓				↓
H ₂ 受容体拮抗薬								
	ファモチジン	ガスター		↓*1				↓*1
	ラニチジン塩酸塩	ザンタック		↓*1				↓*1
	シメチジン	タガメット		↓*1				↓*1
	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	アルタット		↓*1				↓*1
	ニザチジン	アシノン		↓*1				↓*1
	ラフチジン	プロテカジン		↓*1				↓*1
プロトンポンプ阻害薬								
	オメプラゾール	オメプラール、メプラゾン		↓*2				↓*3
	ランソプラゾール	タケプロン		↓*2				↓*3
	ボノプラザンフマル酸塩	タケキャブ		↓*2				↓*3
	ラベプラゾールナトリウム	パリエット		↓*2				↓*3
	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ネキシウム		↓*2				↓*3

	薬剤名	主な商品名	SOF	Harvoni (SOF/ LDV)	EBR	GZR	Maviret (GLE/PIB)	Epclusa (SOF/ VEL)
代謝系薬								
	アトルバスタチンカルシウム水和物	リビトール				↑	↑	↑
	シンバスタチン	リポバス等				↑	↑	
	ピタバスタチンカルシウム水和物	リバロ					↑	
	プラバスタチンナトリウム	メパロチン					↑	
	フルバスタチンナトリウム	ローコール				↑	↑	
	ロスバスタチンカルシウム	クレストール		↑	↑	↑	↑	↑
感染症薬								
抗結核薬								
	リファブチン	ミコブチン	↓	↓	↓	↓		↓
	リファンピシン	リファジン等	↓	↓	↓	△*4	↓	↓
抗 HIV 薬								
	アタザナビル硫酸塩	レイアタツ			↑	↑	↑	
	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				↑	↑	
	リトナビル	ノービア			↑			
	ロピナビル/リトナビル	カレトラ			↑	↑	↑	
	エトラビルン	インテレンス			↓	↓		
	エファビレンツ	ストックリン			↓	↓	↓	↓
	コビススタットを含有する製剤	スタリビルド、ゲンボイヤ				↑	↑	

	薬剤名	主な商品名	SOF	Harvoni (SOF/ LDV)	EBR	GZR	Maviret (GLE/PIB)	Epclusa (SOF/ VEL)
抗 HIV 薬 (続き)								
	エルビテグラビル					↑		
	エムトリシタビン					↑		
抗ウイルス薬								
	テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩	テノゼット、 ビリアード、 ツルバダ		↑		↑		↑
	テノホビル・アラフェナミド	ベムリディ				↑		
循環器薬								
	アミオダロン塩酸塩	アンカロン		△*5				△*5
	ジゴキシン	ジゴシン		↑			↑	↑
	ボセンタン水和物	トラクリア			↓	↓		
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	プラザキサ					↑	↑
中枢神経系薬								
	カルバマゼピン	テグレートール	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	フェニトイン	アレビアチン、 ヒダントール	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	フェノバルビタール	フェノバルル	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ホスフェニトインナトリウム水和物	ホストイン			↓	↓		
	モダフィニル	モディオダール			↓	↓		

	薬剤名	主な商品名	SOF	Harvoni (SOF/ LDV)	EBR	GZR	Maviret (GLE/PIB)	Epclusa (SOF/ VEL)
免疫抑制薬								
	シクロスポリン	サンディミュン、 ネオーラル				↑	↑	
	タクロリムス水和 物	プログラフ、 グラセプター				↑		
ホルモン薬								
	エチニルエストラ ジオール	プロセキソール					△*6	
その他								
	スニチニブリンゴ 酸塩	スーテント			↑	↑		
	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		↓	↓	↓	↓	↓	↓

*1 ソホスブビル/レジパスビル配合錠、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠を H2 受容体拮抗薬と併用する場合は、H2 受容体拮抗薬を同時投与または 12 時間の間隔をあけて投与すること。

*2 ソホスブビル/レジパスビル配合錠投与前にプロトンポンプ阻害薬を投与しないこと。併用する場合はプロトンポンプ阻害薬を空腹時に同時投与すること。

*3 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠をプロトンポンプ阻害薬と併用する場合は、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の食後投与後、プロトンポンプ阻害薬を 4 時間の間隔をあけてオメプラゾール換算量として 20mg を投与すること。

*4 併用により初期にグラゾプレビルの血中濃度が上昇する。その後併用を継続するとグラゾプレビルの血中濃度が低下する。

*5 ソホスブビル/レジパスビル配合錠、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠とアミオダロンとの併用で徐脈などの不整脈があらわれるおそれがある(機序は不明)。

*6 グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠とエチニルエストラジオール含有製品との併用で ALT 上昇のリスクが増加するおそれがある。

資料3 HCV 薬剤耐性変異測定検査依頼先

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4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)

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 NS5 INV 法(依頼コード No.12300)

NS5A 領域 2 か所(Y93、L31)

L31F/M/V は、定性報告(変異あり、変異なし)

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

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(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ケンス法により、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)

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。

(4) 保健科学研究所

保健科学研究所ではダイレクトシーケンス法により、薬剤耐性変異解析(項目コード 7631)としてNS5A領域の、L31、Y93の2か所のHCV変異を解析。L31、Y93について「変異なし」「変異型」「混在型」等で報告。