



C 型肝炎治療ガイドライン

(第 4.1 版)

2015 年 12 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
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
熊田 博光	虎の門病院肝臓センター
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
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
坪内 博仁	鹿児島市立病院
林 紀夫	関西労災病院
平松 直樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
四柳 宏	東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

* 委員長 ** 特別委員

Corresponding author: 田中 篤

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部内科

Tel 03(3964)1211

Fax 03(3964)6627

Email a-tanaka@med.teikyo-u.ac.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 剤併用療法臨床試験の結果を追加
- 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臨床試験の結果を追加
- 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 剤併用療法臨床試験の結果を追加、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、再燃例に対する臨床試験の結果を追加

- 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、再燃例に対する臨床試験の結果を追加
- 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臨床試験の結果を追加
- 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臨床試験の結果を追加
- 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
- DAAs 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

C型肝炎治療ガイドライン(第4.1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療法の歴史	1
1-3. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象	2
1-4. C 型肝炎に対する基本的治療方針	3
1-5. SVR が得られた後のフォローアップの必要性	4
2. IFN	5
2-1. IFN α	5
2-2. PEG 化 IFN α	5
2-3. IFN β	6
2-4. IFN の抗ウイルス作用	6
2-5. 副作用	6
2-6. Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b に違いはあるか ～治療効果・副作用～	7
2-7. IFN 単独療法の肝細胞癌抑止効果	8
2-8. 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑止効果	10
2-9. IFN による肝細胞癌再発抑止効果	10
3. リバビリן	11
3-1. 治療成績	11
3-2. 副作用	11
4. Direct Acting Antivirals (DAAs)	13
4-1. IFN-based DAAs	14
4-1-1. テラプレビル	14
4-1-1-1. 治療成績	14
4-1-1-1-1. 初回治療例(ゲノタイプ1型)	14
4-1-1-1-2. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ1型)	15
4-1-1-1-3. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ2型)	16
4-1-1-2. 副作用	16
4-1-1-3. 薬剤相互作用	18
4-1-1-4. 薬剤耐性	19
4-1-2. シメプレビル	19
4-1-2-1. 治療成績	19
4-1-2-1-1. 初回治療例	20

4-1-2-1-2. 前治療再燃例	21
4-1-2-1-3. 前治療無効例	22
4-1-2-2. 副作用	23
4-1-2-3. 薬剤相互作用	24
4-1-2-4. 薬剤耐性	24
4-1-3. バニプレビル	25
4-1-3-1. 治療成績	25
4-1-3-1-1. 初回治療例	25
4-1-3-1-2. 前治療再燃例	26
4-1-3-1-3. 前治療無効例	26
4-1-3-2. 副作用	27
4-1-3-3. 薬剤相互作用	27
4-1-3-4. 薬剤耐性	27
4-2. IFN-free DAAs	28
4-2-1. ダクラタスビル・アスナプレビル	28
4-2-1-1. ダクラタスビル	28
4-2-1-2. アスナプレビル	28
4-2-1-3. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法	29
4-2-1-3-1. 海外での成績	29
4-2-1-3-2. 国内臨床試験の成績	29
4-2-1-3-2-1. IFN 不適格未治療例、不耐容例、前治療無効例	29
4-2-1-3-2-2. 初回治療例、前治療再燃例	32
4-2-1-4. 副作用	33
4-2-1-5. . 薬剤相互作用	34
4-2-1-6. 薬剤耐性変異	34
4-2-2 ソホスブビル	38
4-2-2-1. 海外での成績	38
4-2-2-1-1. 初回治療例	38
4-2-2-1-2. 既治療例	40
4-2-2-2. 国内臨床試験の成績	40
4-2-2-3. 副作用	42
4-2-2-4. 薬剤相互作用	42
4-2-2-5. 薬剤耐性	43
4-2-3 ソホスブビル/レジパスビル配合剤	43

4-2-3-1. 海外での成績	44
4-2-3-2. 国内臨床試験の成績	44
4-2-3-3. 副作用	46
4-2-3-4. 薬剤相互作用	47
4-2-3-5. 薬剤耐性	48
4-2-4 オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠	48
4-2-4-1. 国内臨床試験の成績	49
4-2-4-2. 副作用	51
4-2-4-3. 薬剤相互作用	52
4-2-4-4. 薬剤耐性	52
5. 慢性肝炎に対する治療戦略	55
5-1. ゲノタイプ 1 型	55
5-1-1. 基本的治療方針	55
5-1-1-1. IFN-based antiviral therapy	55
5-1-1-2. IFN-free antiviral therapy	56
5-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択	58
5-1-3. 再治療における治療効果予測	60
5-1-4. 再治療における抗ウイルス療法の選択	61
5-1-4-1. DAA を含む治療歴のない症例の再治療	62
5-1-4-1-1. 前治療再燃例・無効例	62
5-1-4-1-2. IFN(+リバビリン)治療・副作用中止例	63
5-1-4-2. DAA を含む治療歴のある症例の再治療	64
5-1-4-2-1. DAA を含む IFN 治療歴のある症例の再治療	64
5-1-4-2-2. DAA 併用による IFN フリー治療歴のある症例の再治療	65
5-2. ゲノタイプ 2 型	66
5-2-1. 初回治療	66
5-2-2. 再治療	67
5-3. ALT 正常例への対応	68
6. 肝硬変に対する治療戦略	69
6-1. 代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療	69
6-1-1. Peg-IFN+リバビリン併用療法	70
6-1-2. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法	70
6-1-3. ソホスブビル/レジパスビル配合剤	71
6-1-4. ソホスブビル/リバビリン併用療法	72

6-1-5. オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠	72
6-1-6. 1 型・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択	73
6-1-7. 2型・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択	74
6-2. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療	75
6-3. 血小板減少例に対する治療	76
7. 肝底護療法	76
7-1. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)	76
7-2. 強力ネオミノファーゲンシー (SNMC)	77
7-3. 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療法	77
8. 瀉血療法	77
文 献	79
COI 情報	94
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	95
資料2 IFN-based DAAs の併用禁忌・併用注意薬	100
資料3 IFN-free DAA の併用禁忌・併用注意薬	104
資料4 薬剤耐性変異測定外注委託先	109

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1億7000万人、本邦で150万～200万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%と稀であり、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、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCVの排除を目指す。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止につながるわけではなく、後述の通り、3.3年～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。さらに、2014年に臨床現場に導入されたIFNフリーのDAAs(direct acting antivirals)によってHCVが排除された場合、IFN治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点で明らかでない。従って、IFNあるいはDAAs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、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCVの排除を目指す。
- IFN治療によるHCV RNA排除成功例においても、肝発癌は完全には抑制されない。
- IFNフリーのDAAによってHCVが排除された場合、IFN治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点で明らかでない。
- 抗ウイルス治療によってHCVが排除された後でも、長期予後改善のため肝発癌に対するフォローアップを行う必要がある。ことに高齢かつ線維化が進行した高発癌リスク群では肝発癌に対する厳重な注意が必要である。

1-2. C型肝炎に対する抗ウイルス療法の歴史

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¹⁵、欧米で 1991 年、本邦では 1992 年から、C 型肝炎に対する IFN 治療の一般臨床での使用が開始された。IFN 単独療法からリバビリン併用療法、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療法となったことにより著効 (sustained virological response; 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同療法においても 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剤であるテラプレビルがゲノタイプ 1 型高ウイルス量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 剤併用療法により、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¹⁶⁻²⁰。そして、2013 年 11 月には、第 2 世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル²¹⁻²³ がゲノタイプ 1 型高ウイルス量例に対して保険認可された。シメプレビル + Peg-IFN + リバビリン 3 剤併用療法の国内臨床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²¹。その後、2014 年 7 月には IFN フリーの DAA、プロテアーゼ阻害剤 (アスナプレビル) と NS5A 阻害剤 (ダクラタスビル) の併用療法が認可され、従来抗ウイルス療法が困難であった IFN 不適格例や IFN 無効例に対する治療が可能となり、国内臨床試験における SVR 率は 80~90% であった²⁴。さらに、2015 年 6 月に認可された第 2 世代 IFN フリーの DAA、NS5B 阻害剤 (ソホスブビル) と NS5A 阻害剤 (レジパスビル) の併用療法の国内臨床試験では SVR 率は 99% であり、ソホスブビル/レジパスビル併用療法群では、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剤 (パリタプレビル) と NS5A 阻害剤 (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配合されたリトナビルの併用療法が認可され、国内臨床試験での SVR12 は 95% 以上と良好な成績が得られている。一方、ゲノタイプ 2 型に対しては、従来、Peg-IFN + リバビリン併用療法において約 80% の SVR 率が得られていたが、2014 年 9 月には、Peg-IFN + リバビリン併用療法などの非著効例に対してテラプレビル + Peg-IFN + リバビリン 3 剤併用療法が使用可能となった。そして 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/リバビリン併用療法が認可され、国内臨床試験における SVR 率は 97% まで向上した。

1-3. C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象

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、非代償性肝硬変を除くすべての C 型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象となるが、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療

法の良い治療適応となる。また、肝病変以外の合併疾患による予後が不良である場合は治療対象としない。ALT 30 U/l 以内かつ血小板数 15 万/ 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療法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。

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危険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、早期に抗ウイルス療法の導入が考慮されるべきである。

【Recommendation】

- 非代償性肝硬変を除くすべての C 型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象となるが、ALT 値上昇例(ALT 30 U/l 超)、あるいは血小板数低下例(血小板数 15 万/ μ l 未満)の C 型肝炎患者は、抗ウイルス療法の良い治療適応である。
- 肝病変以外の合併疾患による予後が不良である場合は治療対象としない。
- ALT 30 U/l 以内、かつ血小板数 15 万/ 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療法の適応を決める。ただし、高齢者では ALT 30 U/l 以内かつ血小板数 15 万/ 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。

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につれて発癌リスクは高い。本ガイドラインでは、65 歳を超えると肝発癌率が上昇すること⁸などに基づいて、“66 歳以上”を高齢者と定義した。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、このなかでも“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、治療への認容性が許せば、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入するべきであり、高齢、あるいは線維化進展いずれかのみ症例でも早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。一方、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療法の適応を決める。

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療法が現時点で困難であり、ALT が異常値(30 U/l 超)の場合は、肝庇護療法(SNMC、UDCA)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。こうした治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。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^{25, 26}。

【Recommendation】

- 高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では、治療への認容性を考慮しつつ、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。
- 低発癌リスク群(非高齢かつ非線維化進展例)では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。
- ウイルス排除ができない場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指して肝底護療法を行う。また、肝炎鎮静化を目指した Peg-IFN (IFN)少量長期投与も選択肢となる。これらの治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。

1-5. SVR が得られた後のフォローアップの必要性

SVR は抗ウイルス治療終了後 24 週時点における HCV RNA の陰性化と定義される。IFN 治療後の SVR 例における HCV RNA の陰性化は通常持続的であり、IFN+リバビリン併用療法による SVR 例の持続陰性化率は、平均 5.6 年(1 年～8.3 年)の経過観察において 99%～100%と報告されている^{27, 28}。一方、2000 年より以前に行われた検討では HCV RNA の持続陰性化率は 96%～98%と報告されやや低率であった²⁹⁻³³。その要因として、これらの検討では IFN 単独療法が主体であったことや、当時は HCV RNA の検出感度が低く SVR 判定に偽陽性が存在したことが考えられる。

IFN 治療によって SVR が達成されると HCV RNA の持続陰性化が得られ、C 型肝炎からの発癌リスクは有意に低下する^{5-7, 11, 34}。しかしその一方で、SVR 達成例においても経過観察中に肝癌を発症することが報告されている。SVR 後の肝発癌に関してはわが国からの報告が多く⁷⁻¹⁴、平均観察期間 3.3 年～8.0 年における発癌率は 0.9%～4.2%と報告され、発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられている。SVR が得られてから発癌までの期間の多くは 10 年以内であるが、10 年以上経過した後に発癌した症例の報告も散見される。従って、IFN 治療による SVR 後における肝発癌のスクリーニング期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR 後 5～10 年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

また、現在臨床現場に導入されている IFN フリーの DAAs によって SVR が得られた場合、IFN による SVR と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点でエビデンスがない。従って、DAA による HCV 排除後は、さらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展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。

【Recommendation】

- IFN による SVR 後の発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インス

リン抵抗性などが挙げられ、これらのリスク因子に応じて著効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。

- IFN フリーの DAAs によって SVR が得られた場合、IFN による SVR と同程度の肝発癌抑制効果が得られるかどうかについては現時点でエビデンスがなく、さらに注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。ことに、高発癌リスクである高齢かつ線維化進展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。

2. IFN

C 型肝炎治療に認可されている IFN には α 型と β 型がある。 α 型にはポリエチレングリコール (polyethylene glycol; PEG) が IFN に結合しているか否かにより、非 PEG 化製剤と PEG 化製剤がある。前者には天然型 IFN α と遺伝子組み換えの IFN α -2b があり、後者には Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b がある。 β 型は天然型 IFN β で非 PEG 化製剤である。

2-1. IFN α

PEG 化していない通常型の IFN は不安定で血中半減期は 3~8 時間と短く、24 時間後には検出感度以下となる³⁵。したがって、C 型肝炎治療においては少なくとも週 3 回の投与を必要とする。また、非 PEG 化 IFN は 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きたしやすい。これらの点において、非 PEG 化 IFN のうち天然型 IFN α は自己注射が認可されており、2 週毎の通院で良いのみならず、夜間就寝前に自己注射することで血中濃度をコルチゾールの体内変動に適応させることが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できる³⁶⁻³⁸。

2-2. PEG 化 IFN α

PEG は水溶性の中性分子でそれ自体に毒性はなく、エチレンオキサイド・サブユニットの数で分子量が規定される。IFN を PEG 化する目的は、体内での薬物動態を変化させること、宿主の免疫系による認識・排除から IFN を守ることの 2 点である。Peg-IFN には、IFN α -2a に 40kD の分岐鎖 PEG を共有結合させた Peg-IFN α -2a と、IFN α -2b に 12kD の一本鎖 PEG をウレタン結合させた Peg-IFN α -2b があり、それぞれの最大血中濃度 (Cmax) は投与後 72~96 時間および 15~44 時間で、単回投与によりそれぞれ約 168 時間および 80 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される³⁹。このように IFN に結合する PEG の分子量が大きくなると薬物の体内貯留時間が延長するが、それに反比例して薬効が低下し、Peg-IFN α -2a の IFN 活性は非 PEG 化 IFN α -2a の 7%であるのに比し、Peg-IFN α -2b では非 PEG 化 IFN α -2b の 28%と後者の方が高い。したがって、実際の抗ウイルス効果は、体内貯留時間と IFN 活性のバランスおよび患者の体格や体重などにより複雑に規定される。Peg-IFN α -2a は単独投与およびリバビリンとの併用が健康保険適用となっており、Peg-IFN α -2b はリバビリンとの併用のみが適用となっている。

これら 2 種類の PEG 化 IFN α はそれぞれ標準投与量が異なる。C 型慢性肝炎においては、Peg-IFN α -2a は標準投与量が 180 μ g/週に固定されているが、Peg-IFN α -2b は体重により投与量が異

なり、 $1.5 \mu\text{g/kg/週}$ が標準投与量である(表1)。

表 1 C 型慢性肝炎における Peg-IFN α -2a、Peg-IFN α -2b、リバビリンの投与量(文献⁴⁰⁻⁴³より)

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

2-3. IFN β

IFN β は天然型で、非 PEG 化製剤が使用可能であり、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 IFN α と共通の I 型 IFN 受容体に結合し抗ウイルス効果は IFN α と同等であるが、副作用のプロフィールが IFN α とは異なる。すなわち、天然型 IFN β +リバビリン併用療法を行った HCV ゲノタイプ 1b 型 40 例を解析した後ろ向き研究では、Peg-IFN α +リバビリン併用療法に比し副作用中止が低く、血小板数の低下が軽微であった⁴⁴。また、IFN α による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例においても、天然型 IFN β +リバビリン併用療法はうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示された⁴⁵⁻⁴⁷。

2-4. IFN の抗ウイルス作用⁴⁸⁻⁵⁰

IFN は標的細胞膜上の I 型 IFN 受容体に結合することにより作用する。I 型 IFN 受容体は IFN α 、 β に共通であり、IFN α または β が受容体に結合することによりチロシン型蛋白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。核内に情報が伝達されると、IFN 誘導遺伝子(IFN stimulated genes; ISGs)が誘導・増強される。ISG は多種多様であり、種々の抗ウイルス遺伝子、免疫調節遺伝子が含まれ、これらの遺伝子が誘導され蛋白が発現することにより、抗ウイルス効果が発揮されと考えられている。

2-5. 副作用

IFN 治療に関連した副作用はほぼ全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、消炎解熱鎮痛剤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、 $1000/\text{mm}^3$ 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⁵¹。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、うつ既往や治療前精神症状がある症例で起こりやすい⁵²。精神症状は、うつ特異的症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ⁵³⁻⁵⁵、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性疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫性疾患合併例では 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。

PEG 化 IFN の副作用プロファイルは非 PEG 化製剤と若干異なる。わが国における Peg-IFN α -2a 単独投与の臨床試験において、非 PEG 化 IFN α -2a よりも発生頻度が高かった副作用は、注射部位の発赤などの皮膚症状と、白血球や血小板などの血球系の減少であった。一方、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感・食欲低下などの軽～中等度の副作用は通常型 IFN α -2a より軽度であった⁵⁶。

【Recommendation】

- IFN の副作用には、インフルエンザ様症状、血球減少、精神症状、自己免疫現象、間質性肺炎、心筋症、眼底出血が挙げられる。
- IFN の PEG 化により IFN 血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ症状は軽減する。
- 天然型 IFN α を自己注射により夜間投与することでインフルエンザ様症状が軽減する。

2-6. Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b に違いはあるか ～治療効果・副作用～

現在わが国では、Peg-IFN+リバビリン併用療法に対して Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b の 2 種類の PEG 化製剤が使用可能である。これら 2 剤の有効性を比較した海外における代表的な研究としては McHutchison らによる報告が挙げられる⁵⁷。この研究では 118 施設におけるゲノタイプ 1 型の IFN 未治療例 3070 例を対象とし RCT により比較したところ、SVR 率は Peg-IFN α -2a 180 μ g 群で 40.9%、Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 群で 39.8%と差はなく、認容性についても両製剤間に有意差を認めなかった。一方、イタリアより単施設におけるゲノタイプ 1～4 型の IFN 未治療例 441 例あるいは 320 例を対象とした RCT が 2 報報告されており、これらの結果では有害事象の発現頻度に有意差はなかったが、SVR 率は Peg-IFN α -2a 群の方が Peg-IFN α -2b 群に比し有意に高かった^{58, 59}。最近両剤の有効性と安全性について、12 報の RCT を検討した systematic review が報告されており⁶⁰、治療中止に至る有害事象では両剤に差を認めなかったが、8 報の RCT を基にした overall の SVR 率は、Peg-IFN α -2a 群が 47%、Peg-IFN α -2b 群が 41%であり、Peg-IFN α -2a 群では有意に高いこ

とが示された(リスク比 1.11、95%信頼区間 1.04-1.19、 $p=0.004$)。しかしながら、検討対象としたそれぞれの RCT には HCV ゲノタイプ・人種・Peg-IFN α -2b 投与量などの heterogeneity がみられること、さらに症例数や脱落症例などの面で RCT として必ずしも良質ではないなどの問題が指摘されており、また有害事象に関わるデータも限定的であることから、どちらの製剤を推奨するかの結論には至っていない。わが国においても、両剤を比較した RCT が施行されているが未だ最終的な報告はなされていない。

従って、現時点で Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b とは有効性・副作用の観点からほぼ同等と考えられ、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。治療効果のさらなる向上のためには、個々の症例におけるリバビリンなどの薬剤投与量や治療期間の最適化、またそれぞれの症例における治療効果規定因子を考慮した治療計画の策定および副作用のコントロールがより重要であると考えられる。

2-7. IFN 単独療法の肝細胞癌抑止効果

IFN 治療による肝細胞癌抑止効果については、わが国からの報告が多い。Ikeda らは初回 IFN 単独療法を施行した 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、10 年累積発症率は無治療群($n = 452$)が 12.0%、非 SVR かつ ALT 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 でも ALT が正常化したいわゆる不完全著効群($n = 298$)でも 10 年累積発症率は 2.0%と低下していた⁵。同様の報告は Imai ら³⁴や Kasahara ら⁶からも報告され、IFN 投与による ALT 正常化群で累積発症率が低かった。また、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 が発癌抑止因子となることを報告し、ALT 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、ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し、非著効例でも -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。また、Okanoue らも線維化進展度別の発癌抑止効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している¹¹。さらに、Nishiguchi らは C 型肝硬変患者における前向き検討を行い、IFN の投与による HCV 駆除または 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を示した⁶¹。

一方海外では、Di Bisceglie らが Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial (HALT-C 試験)を行い、Peg-IFN α + リバビリン併用療法の非著効例における Peg-IFN α 少量維持療法の発癌を含む肝疾患関連イベントの抑制効果を、前向きに無作為比較検討した⁶²。すなわち、先行する Peg-IFN α + リバビリン併用療法でウイルス学的著効が得られなかった C 型慢性肝炎線維化進展例および肝硬変例 1050 例からなるコホートを対象として、これらを Peg-IFN α -2a 90 μ g を 3.5 年間投与する群と無治療対照群とに無作為割付し、観察期間中における死亡、肝発癌、肝不全の発症、組織学的線維化の悪化をエンドポイントとして比較検討した。その結果、経過観察 3.8 年の時点でいずれかのエンドポイントに至った症例は計 157 例で、Peg-IFN α 少量維持療法群 34.1%・無

治療群 33.8%であり、両群間に有意差を認めなかった(HR 1.01、95%信頼区間: 0.81-1.27)⁶²。さらに本コホートにおける発癌リスクも検討されており、中央値 4.6 年(最長 6.7 年)の観察期間中、48 例(4.8%)に肝発癌を認めたが、Peg-IFN α 少量維持療法群における累積 5 年肝発癌率は 5.4%で、無治療群 5.0%との間に有意差はなかった($p = 0.78$)⁶³。したがってこの段階では、Peg-IFN α +リバビリן併用療法の非著効例における Peg-IFN α 少量維持療法には、肝疾患関連イベント全体および肝発癌の抑制効果はないと結論された。同様の結果は、Peg-IFN α -2b を用いた検討でも報告されている⁶⁴。

その後、HALT-C 試験の追跡結果の報告が Lok らによりなされた⁶⁵。観察期間を前回の解析よりさらに中央値で 6.1 年(最大 8.7 年)まで延長したところ、全体で 88 例(8.4%)の肝発癌を認めた。肝硬変・非肝硬変全体で見ると累積 7 年発癌率は Peg-IFN α 治療群・無治療群それぞれ 7.2%と 9.6%で有意差を認めず(HR 0.77、95%信頼区間:0.51-1.18、 $p = 0.24$)、発癌抑制効果は明らかではなかった。しかし肝硬変患者のみに限って解析すると、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFN α 治療群で 7.8%であったのに対して無治療群では 24.2%であり、Peg-IFN α の少量維持療法群において有意に発癌リスクが低下した(HR 0.45、95%信頼区間:0.24-0.83、 $p = 0.01$)。もともとこの効果は非肝硬変患者では有意ではなく、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFN α 治療群で 8.3%、無治療群では 6.8%と Peg-IFN α 治療群でむしろ高い傾向を認めた(HR 1.44、95%信頼区間: 0.77-2.69、 $p = 0.26$)⁶⁵。

この HALT-C 試験の結果を受けて、わが国においても Peg-IFN α -2a 単独療法の発癌抑止効果が多施設共同研究により検証された。すなわち、59 例の Peg-IFN α -2a 単独投与群と年齢、性別、線維化の程度、血小板数および血清ビリルビン値をマッチさせた非 IFN 投与群 59 例とを比較したところ、累積発癌率は Peg-IFN α -2a 単独投与群で有意に低値であり($p = 0.0187$)、相対危険度は 0.167 であった²⁶。Peg-IFN α -2a 単独投与群における発癌率の低下は線維化進展例(F3-4)で特に顕著であった($p = 0.0036$ 、相対危険度 0.0847)。さらに、HCV RNA が陰性化しなくとも、投与 24 週目の ALT 40 IU/l 未満、AFP 10 ng/ml 未満のいずれかが達成できた症例において発癌率が有意に低値であった²⁶。Peg-IFN α -2a 単独投与による ALT および AFP 低下効果は、わが国から報告がなされている^{66, 67}。

HALT-C 試験の結果は、観察期間を延長することにより肝硬変に限れば海外においても IFN 少量維持療法の発癌抑止効果が証明されたと理解できるが、非肝硬変症例を含めた全症例では明らかではなく、また Peg-IFN 少量維持療法の肝発癌抑制効果は 4 年以上経過しないと現れないことを示唆している。一方わが国では、先に述べたように IFN 治療による ALT 値の持続正常化によって肝癌発生が抑制される可能性も示唆されており、十分なエビデンスの集積が必要である。このように HALT-C 試験の結果とわが国における知見は若干相違しているが、その理由として、従来から、前者における対象の平均年齢が 52 歳とわが国における C 型慢性肝炎患者の平均年齢より若年であり、全体の発癌率も低率であることが指摘されてきた。C 型慢性肝炎においては肝線維化が同程度であっても高齢者の方が若年者に比し明らかに発癌リスクが高い一方、肝硬変では発癌リスクに年

齢による有意な差がないことがわが国の Asahina らにより報告されており⁸、わが国と米国における C 型肝炎患者の年齢と発癌リスクの差が HALT-C 試験における非肝硬変例の結果に影響している可能性は否定できない。さらに、HALT-C 試験のコホートからは相当数の死亡または肝移植イベントが発生しており⁶⁸、その頻度が非肝硬変群において Peg-IFN 少量維持療法の有無によって有意に異なることも明らかとなっている。これら死亡または肝移植イベントは発癌のリスク解析においてバイアスを生む原因となる。以上より、IFN 少量維持療法に関わる一連の試験の結果の解釈には一定の注意が必要である。以上より、わが国における IFN 少量維持療法に関わる現在のエビデンスとしては、「IFN 少量維持療法を施行した、または施行し得た症例において、ALT または AFP が低下した症例では、結果として累積発癌率が低率であった。」と理解される。

2-8. 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑止効果

上述のように、わが国の C 型肝炎患者の年齢は欧米に比して高齢であり、高齢者では他の発癌リスクを補正しても発癌リスクが高い⁸。また高齢者でも SVR によって肝発癌は有意に抑制されるものの、非高齢者に比べて SVR が得られない症例や副作用による中止例が多い⁸。このような治療効果や副作用の観点から、わが国では高齢者に対し、ウイルス駆除目的ではなく ALT の改善を目的とした IFN 単独長期療法が行われることがあり、その結果として肝発癌が抑制される可能性もある。

高齢者における IFN の発癌抑制効果について、Arase らは 60 歳以上の C 型慢性肝炎または肝硬変患者 120 例に対して天然型 IFN α 3MU 週 3 回投与を平均 2.47 年施行し、年齢と性別をマッチさせた 240 例の非 IFN 投与群と比較した。その結果 10 年発癌率は IFN 治療群 17.3%、非 IFN 治療群 32.8%で、発癌の相対危険度は 0.3 であったとしている²⁵。とくに、IFN 治療群では有意に AFP が低下し、AFP が 10 ng/ml 未満の症例では発癌が少なかった。また、Nomura らも 60 歳以上の HCV ゲノタイプ 1 型患者 44 例を対象とし、天然型 IFN 3MU 週 3 回投与を 3 年間行い、年齢、性別、肝組織所見をマッチさせた 44 例の非 IFN 治療例と比較した結果、累積発癌率は有意に IFN 治療群において低いことを報告している⁶⁹。

【Recommendation】

- IFN 治療により HCV が排除されると肝発癌リスクは低下する。
- HCV 排除が困難な症例では、ALT または AFP の低下を目的とした IFN 単独療法を行うことも 1つの選択肢であるが、発癌抑制効果については十分なエビデンスの集積が必要である。

2-9. IFN による肝細胞癌再発抑止効果

IFN は未だ発癌していない C 型慢性肝炎・肝硬変例に対して、発癌抑止を目的として投与されるだけでなく、既に肝細胞癌を発症した症例に対しても、肝癌の局所根治が得られた症例に対して再発抑止、生存率の改善をめざして投与される。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た⁷⁰。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、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、肝細胞癌根治後における IFN 療法の有用性を示した。また、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、初回を除いた 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^{71, 72}。また、肝動脈塞栓術やラジオ波焼灼術後にリバビリン併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告もある⁷²。

【Recommendation】

- 肝細胞癌根治後の IFN 治療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。

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⁷³。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⁷⁴。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⁷⁵⁻⁷⁷。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⁷⁸。

リバビリンは主に 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る Peg-IFN+リバビリン併用療法では Peg-IFN 単独療法と比べ、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^{79, 80}。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、DAA・NS5B 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一日投与量は、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^{42, 43}(表 1)。

3-1. 治療成績

Peg-IFN とリバビリン併用療法の有効性は 2 つの国内第 3 相臨床試験で報告されている^{81, 82}。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^{82, 83}。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⁸⁴。

なお、ゲノタイプ 2 型症例に対するリバビリンとソホスブビル併用療法の成績はソホスブビルの項で詳述する。

3-2. 副作用

リバビリンは 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。内服 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/min 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+リバビリン併用療法の国内臨床試験では、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%の症例で治療の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⁸⁵。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⁸⁶。なお、国内臨床試験の成績では、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⁸²。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+リバビリン併用療法中の高度貧血に 20 番染色体上の inosinetriphosphatase (ITPA)遺伝子とその近傍の SNPs (rs7270101、rs1127354)が関与することが明らかにされている^{87, 88}。ITPA 遺伝子多型(rs1127354)の CC ゲノタイプ (major-homo)では CA+AA ゲノタイプに比較し、治療開始後の Hb 値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⁸⁶。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、痒痒感、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。また、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、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 カ月間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。
- Peg-IFN+リバビリン併用療法中の高度貧血に inosinetriphosphatase (ITPA)遺伝子の

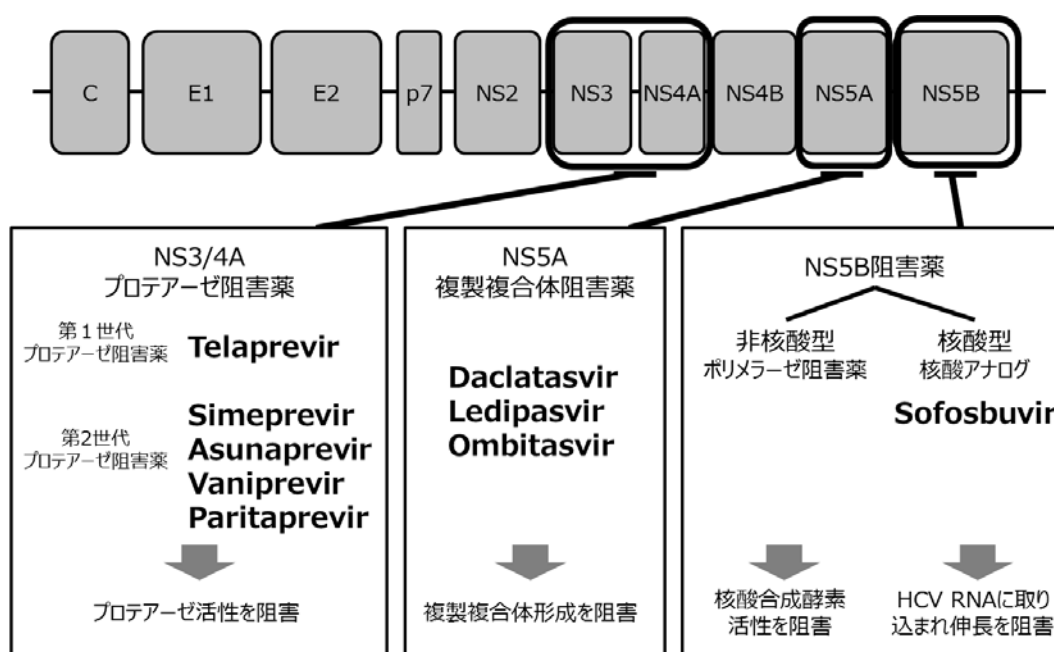
SNPs(rs7270101、rs1127354)が関与する。

- 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/min 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。
- 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、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。

4. Direct Acting Antivirals (DAAs)

C型肝炎ウイルスのプラス1本鎖RNAゲノムは約9,600塩基対であるが、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領域に分けられている。現在、直接型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals; DAAs)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、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性を有している。2015年12月現在、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、バニプレビル、**パリタプレビルの5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、**オムビタスビルの3種**、さらにS5B阻害薬としてソホスブビルが認可され、日常臨床に用いられている(図1)。このうち、プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル、シメプレビル、バニプレビルはPeg-IFN、リバビリンとともにIFN-based therapyとして使用され、その他のDAAsはアスナプレビル+ダクラタスビル、ソホスブビル(+レジパスビル)、パリタプレビル+オムビタスビルの組み合わせでIFN-free therapyとして投与される。

図1 DAA の分類と作用機序



4-1. IFN-based DAAs

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⁸⁹。プロテアーゼ阻害剤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⁹⁰。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、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量(5.0 LogIU/ml 以上)の C 型慢性肝炎の治療に対して Peg-IFN とリバビリンとの併用療法として 2011 年 9 月日本で薬事承認された。さらに 2014 年 9 月には、ゲノタイプ 2 型の C 型慢性肝炎における IFN(+リバビリン)治療による前治療再燃・無効例に対しても適応追加された。

4-1-1-1. 治療成績

4-1-1-1-1. 初回治療例(ゲノタイプ1型)

テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療期間は 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFN α -2b+リバビリンの 2 剤を併用する。日本で行われた IFN 初回投与例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の第 3 相試験(対象年齢 65 歳以下)では、SVR 率は 73% (92/126 例)であり、対照群である Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用療法 48 週 (49%; 31/63 例)よりも有意に高率であった(図2)¹⁸。また再燃は 17% (21/126 例)、breakthrough は 3% (4/126 例)、無効は 1% (1/126 例)であった。性別・開始時のウイルス量は SVR に対して関連はなかったが、50 歳未満では 50 歳以上よりも SVR 率は高かった (85% vs. 67%, $P=0.034$)。

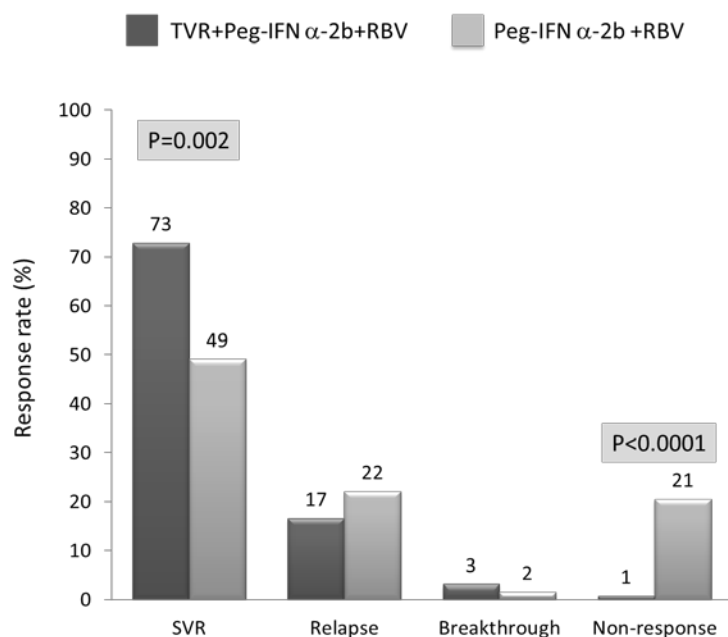


図2 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の初回治療例(ゲノタイプ1型)に対する治療成績(文献¹⁸より)

薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、3 剤とも中止がなかった例の SVR 率は 84% (66/79 例)、テラプレビルのみ中止例では 60% (12/20 例)、3 剤中止例では 52% (14/27 例)であった。またテラプ

レビルのアドヒアランス 60%以上で SVR 率 79% (85/108 例)と高率であったが、アドヒアランス 60%未満では SVR 率 39%(7/18 例)であった。Peg-IFN α -2b のアドヒアランスは 80%以上で SVR 率 84% (68/81 例)と高率であり、アドヒアランス 80%以下では SVR 率 60%以下であった。リバビリンは、アドヒアランス 80%以上では SVR 率 93%(13/14 例)と高率であり、アドヒアランスの低下とともに SVR 率も低下するが、アドヒアランス 20%未満でも 53% (8/15 例)であった。

ウイルス動態からみると RVR 達成例の SVR 率は 75% (81/108 例)、非達成例では 61% (11/18 例)であった。また eRVR 達成例の SVR 率は 80% (70/88 例)、非達成例では 58% (22/38 例)であった。

なお、国内ではテラプレビル[®]の初回投与量として 1500mg/日¹⁵が選択される症例が少なくないが、市販後使用成績調査の中間報告では、初回投与例に対する投与量 2250mg/日・2250mg 未満/日それぞれにおける SVR 率はほぼ同等であったとされている。

4-1-1-1-2. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ1型)

日本で行われた前治療再燃例・無効例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の成績では、前治療再燃例・無効例における SVR 率はそれぞれ 88% (96/109 例)、34%(11/32 例)であった(図3)¹⁶。性別、年齢、開始時のウイルス量は SVR に関連がなかった。薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、前治療再燃例ではテラプレビルが 40%以上投与された場合、91%(93/102 例)の SVR 率であり、40%未満では 43% (3/7 例)であった。前治療無効例ではテラプレビルが 80%以上投与された場合でも 40% (10/25 例)の SVR 率であり、60-80%の場合は 17%(1/6 例)であった。Peg-IFN α -2b のアドヒアランスについては、前治療再燃例では 40%以上で SVR 率 80% 以上であったが、前治療無効例では 80%以上の症例でのみ SVR 例(48%; 11/23 例)が認められた。リバビリンのアドヒアランスは前治療再燃例では 20%以上でも SVR 率 85%以上と高率であったが、前治療無効例では 40-80%のアドヒアランスで 33-38%の SVR 率であった。

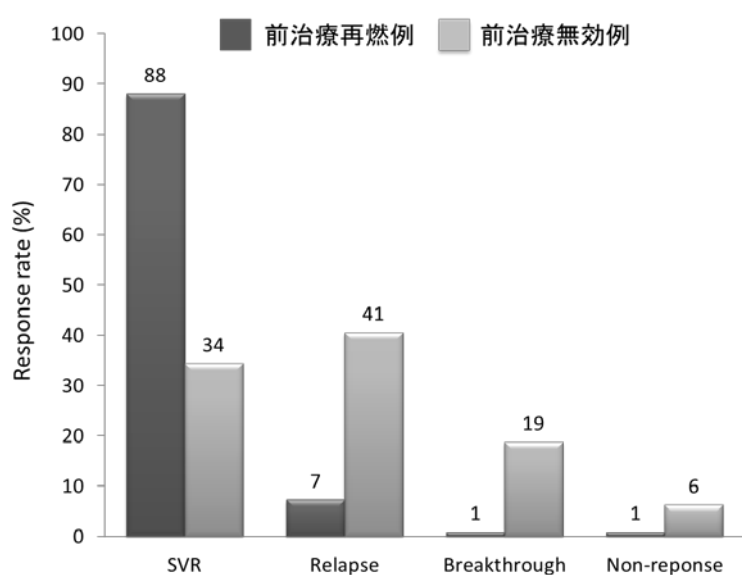


図3 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の
前治療再燃例・無効例(ゲノタイプ1型)に対する治療成績
(文献¹⁶より)

ウイルス動態からみると再燃例における SVR 率は RVR 達成例 92% (90/98 例)、非達成例 55% (6/11 例)であり、前治療無効例では RVR 達成例 39% (9/23 例)、非達成例 22% (2/9 例)であった。eRVR でみると、前治療再燃例での SVR 率は eRVR 達成例 96% (84/88 例)・非達成例 57% (12/21 例)、前治療無効例では eRVR 達成例 47% (9/19 例)・非達成例では 15% (2/13 例)であった(表 2)。

また、市販後使用成績調査における初回投与量 2250mg/日・2250mg 未満/日の比較では、再燃例でも SVR 率はほぼ同等であり、投与量による影響はみられなかった。

市販後の成績としてはこの他にも、国内のグループからは 60 歳以下・60 歳超の 2 群でテラプレビル(2250mg/日)+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療効果を比較した成績が発表されている⁹¹。これによれば、治療中止率は両群間で差はなく、60 歳以下・60 歳超での SVR 率はそれぞれ 83.9%、76.6%で有意差はみられなかった。SVR に寄与する因子は IL28B 遺伝子変異と RVR 達成のみで、年齢は無関係であったと報告している。

4-1-1-1-3. 前治療再燃例、無効例(ゲノタイプ2型)

ゲノタイプ 2 型に対する国内第 3 相臨床試験は、IFN ないし Peg-IFN±リバビリンの前治療における再燃例、および無効例を対象として行われた⁹²。テラプレビルの投与量は 2250mg/日、投与期間はゲノタイプ 1 型と同じく 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFN α -2b+リバビリンの 2 剤併用である。再燃例における SVR は 88%(95/108 例)、無効例では 50% (5/10 例)であった。

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型 IFN 初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法 24 週投与での SVR 率は 73%であり、対照群である Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用療法 48 週(49%)よりも有意に高率であった。
- ゲノタイプ1型 IFN 再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法 24 週投与での SVR 率は、それぞれ 88%、34%であった。
- ゲノタイプ2型再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法 24 週投与での SVR 率は、それぞれ 88%、50%であった。

4-1-1-2. 副作用

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では、Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法よりも副作用は増加する。このうち重要な副作用は、皮膚症状、貧血、血中クレアチニン増加(腎障害)、高尿酸血症である。

皮膚症状は、85% (226/267 例)の患者に発現し、重症度は 2 剤併用療法よりも高かった。発現時期は投与開始7日目までに 56%(150/267 例)、28 日目までに 77%(205/267 例)の患者に認められた⁹³。5%(19/355 例)の症例では体表面積の 50%を超えて出現した。発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴う症例が7%に認められ、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)

および粘膜症状を伴う多型紅斑など、重篤な皮疹が 1.5% (4/267 例)に出現した。従って、皮膚症状に対しては厳重な注意が必要である。皮膚症状に対する処置は皮膚科医との連携のもと、その程度に応じてステロイド剤の外用・抗アレルギー剤の内服、さらに重症例ではステロイド剤の全身投与など適切な治療を早期に行う必要がある。多くの症例では、ステロイド剤の外用、抗アレルギー剤の内服で管理可能である。ただし、皮膚症状が出現した際には肝臓専門医が自ら処置を行うのではなく、軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきであり、その後も十分な連携が必要である。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもと決定する必要がある。

貧血は Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法でも重要な副作用の一つであり、ITPA 遺伝子の SNP (rs1127354)が治療中の Hb 値の低下に密接に関係する^{87, 88, 94}。テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の場合は 2 剤併用療法よりもさらに貧血の進行が強い。初回治療例を対象とした国内臨床試験では、Grade 1 の貧血 (Hb 9.5~11.0 g/dl)はテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用、Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用それぞれにおいて 39.7%、50.8%の頻度で出現したが、Grade 2 (Hb 8.0~9.5 g/dl)はそれぞれ 27.0%、17.5%であり、Grade 3 (Hb <8.0 g/dl)の貧血は 3 剤併用群だけにしか出現しなかった¹⁸。また 3 剤併用療法では貧血による治療中止率も高い。

テラプレビルを併用した 3 剤併用療法でも、2 剤併用療法と同じく、ITPA 遺伝子が CC ゲノタイプ の症例では CA/AA ゲノタイプの症例よりも治療開始早期において Hb 値の低下は有意に大きく、CC ゲノタイプの症例では治療開始後 4 週目まで急速な Hb 値の低下がみられる⁹⁵。治療開始後 4 週目の時点で Hb 値が 11.0 g/dl 未満に低下することに関係する因子は、女性、BMI < 23、ITPA 遺伝子の CC ゲノタイプ、年齢 50 歳以上であった。また投与中に Hb 値が中止基準である 8.5 g/dl 未満に低下することに関係する因子は体重 60 kg 未満、年齢 61 歳以上であった。このような因子を持った症例では Hb 値の推移に十分注意する必要がある。

貧血の進行に対しては Hb 値を頻回に測定し、リバビリンを早期に減量して対処すべきである。前に述べたように、初回治療例・再燃例に対する国内臨床試験では、治療効果に対するリバビリン減量の影響は比較的小さいことが報告されており^{16, 18}、ことに再燃例ではリバビリンを最低 20%投与していれば 85%以上の SVR が得られている¹⁶。

その他注意すべき点として、市販後調査でテラプレビル投与初期に血中クレアチニン増加(腎障害)、高尿酸血症が出現することが明らかになった。多くの症例では投与開始 1 週間以内に出現しており、投与開始直後には血中クレアチニン・尿酸値の上昇に注意が必要である。血中クレアチニンが上昇した場合は、テラプレビルの減量も考慮して対処すべきである。尿酸値の上昇には尿酸降下薬を速やかに使用すべきである。また、テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の国内臨床試験において、肝硬変症例は対象とされておらず、肝硬変への安全性は確認されていない。3 剤併用療法には肝硬変に対する保険適用はないことに留意すべきである。

なお、市販後調査の結果から、65 歳以上の症例において重篤な副作用の発現率が投与量によって異なることが明らかとなった(図4)⁹⁶。すなわち、65 歳までの症例では投与量による副作用発現率に差はみられないが、65 歳以上の症例では 2250mg/日投与例で 50%、2250mg/日未満投与例で 37%と報告されており、65 歳以上の症例では副作用を予防するため減量投与が必要である可能性が示唆された。

【Recommendation】

- テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では重篤な皮膚症状が生じうる。皮膚症状が出現した際には軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきである。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもとに決定する。
- 貧血の進行に対しては Hb 値を定期的に測定し、リバビリンの減量により対処する。
- 投与開始初期に血中クレアチニン・尿酸値が上昇することがある。
- 肝硬変に対する安全性は確認されておらず、保険適用はない。
- 市販後調査の結果では、65 歳以上の症例では副作用を予防するため減量投与が必要である可能性が示唆された。

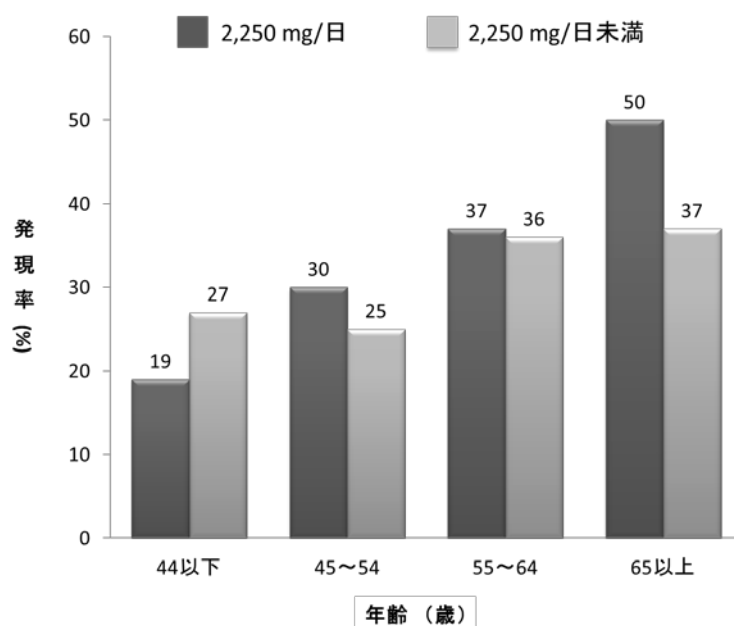


図4 テラプレビル 3 剤併用療法における年齢別・テラプレビル初回投与量別の重篤な副作用発現率
(市販後使用成績調査⁹⁶より)

4-1-1-3. 薬剤相互作用

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害することから、同じく CYP3A4/5 の基質となる併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用した際にはテラプレビルの血中濃度が低下する可能性がある。このため、多数の薬剤が併用禁忌とされているほか、併用注意薬も多数存在する(資料 2 参照)⁹⁷。添付

文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

- テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害し、またその基質となることから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

4-1-1-4. 薬剤耐性

テラプレビルの耐性変異(V36, T54, R155, A156, V170)は単独投与で viral breakthrough になった症例から報告⁹⁸⁻¹⁰⁰されたが、3 剤併用療法のウイルス学的不応例や再燃例からも報告されている^{101, 102}。治療中のテラプレビル耐性の出現率は初回治療例で 12%、治療経験例では 22%と報告されている。また viral breakthrough、ウイルス学的不応例や再燃例の 80-90%に耐性ウイルスが検出されるという報告もある¹⁰³。このような耐性ウイルスはゲノタイプ 1a で 1b よりも高率に出現する。このような耐性ウイルスの多くは治療終了後、時間の経過とともに検出されなくなっていく^{99, 100}。

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剤は、分子構造の違いにより 2 群に分けられる。一つは分枝のない直鎖状構造(linear)をとる薬剤であり、もう一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¹⁰⁴。テラプレビルが直鎖状の第一世代プロテアーゼ阻害剤であるのに対し、シメプレビルは初期のプロテアーゼ阻害剤の最適化過程で発見された大環状の第二世代プロテアーゼ阻害剤である¹⁰⁵。構造の違いにより薬剤耐性プロフィールも異なることが in vitro の薬剤耐性試験により示されており、シメプレビルはテラプレビル耐性変異のうち 155 番、156 番のアミノ酸変異に対しては交叉耐性を示すが、36 番、54 番、170 番のアミノ酸変異に対しては感受性があり、一方 80 番、168 番のアミノ酸変異はシメプレビルに対してのみ耐性がある¹⁰⁶。薬物動態試験により、シメプレビルは 1 日 1 回の投与で 24 時間後においても有効血中濃度が持続することが示されている¹⁰⁷。シメプレビルは、ゲノタイプ 1、2、4、5、6 型の HCV に対する阻害活性を有するが、特にゲノタイプ 1a・1b 型に対するウイルス増殖抑制作用が強く、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療法として、2013 年 9 月薬事承認された。

4-1-2-1. 治療成績

ゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎に対するシメプレビル+Peg-IFN α +リバビリン 3 剤併用療法の臨床第 2 相試験として、日本国内では DRAGON 試験¹⁰⁸(初回治療例)、海外では PILLAR 試験¹⁰⁹(初回治療例)、ASPIRE 試験(前治療再燃例、前治療無効例)¹¹⁰が行われた。これらの試験の結果を踏まえ、第 3 相試験におけるシメプレビルの用量は、日本国内では 100mg(1 日 1 回)、海外では

150mg(1日1回)に設定された。臨床第3相試験としては、日本国内では CONCERTO-1 試験²¹ (初回治療例)、CONCERTO-2 試験(前治療無効例)²²、CONCERTO-3 試験(前治療再燃例)²²、CONCERTO-4 試験(初回治療例、前治療再燃例、前治療無効例)²³、海外では QUEST-1 試験¹¹¹ (初回治療例)、QUEST-2 試験¹¹² (初回治療例)、PROMISE 試験(前治療再燃例)¹¹³ が施行され、その成績が報告された。日本国内での臨床試験における対象症例は、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(肝硬変を除外)で、年齢は20～70歳であった。

4-1-2-1-1. 初回治療例

日本国内でおこなわれた IFN 初回治療例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-1 試験²¹ は、はじめの12週間はシメプレビル 100mg(1日1回)+Peg-IFN α -2a+リバビリンの3剤を投与し、その後に response-guide で Peg-IFN α -2a+リバビリンの2剤を12週ないし36週追加投与するプロトコルで行われた。Response-guide の方法は、治療4週時の HCV RNA が 1.2 Log IU/mL 未満または陰性かつ12週時の HCV RNA が陰性の場合には Peg-IFN α -2a+リバビリンを12週間投与(総治療期間24週)し、それ以外は36週間投与(総治療期間48週)というものである。結果として、99%の症例が response-guide の基準に合致し24週間投与になった。SVR24 は89% (109/123 例)であり、対照群における57%(34/60 例)よりも有意に高率であった(図5)。

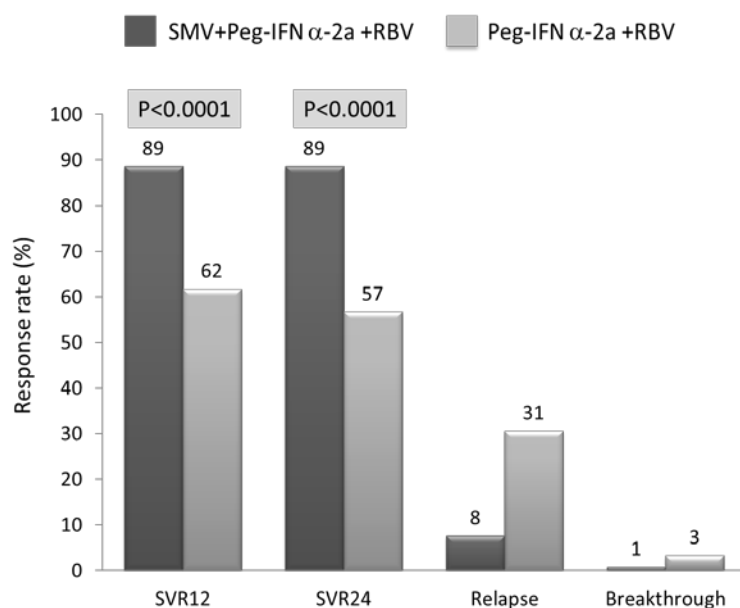


図5 シメプレビル+Peg-IFN α -2a+リバビリン3剤併用療法の初回治療例に対する治療成績 (CONCERTO-1 試験)²¹

IFN 初回治療例に対する CONCERTO-4 試験²³ では、Peg-IFN α -2b を使用し、治療期間も CONCERTO-1 試験と同様の response-guide で設定されたが、全例が response-guide の基準に合致し24週間治療となり、SVR24 は92%(22/24 例)であった(図6)。

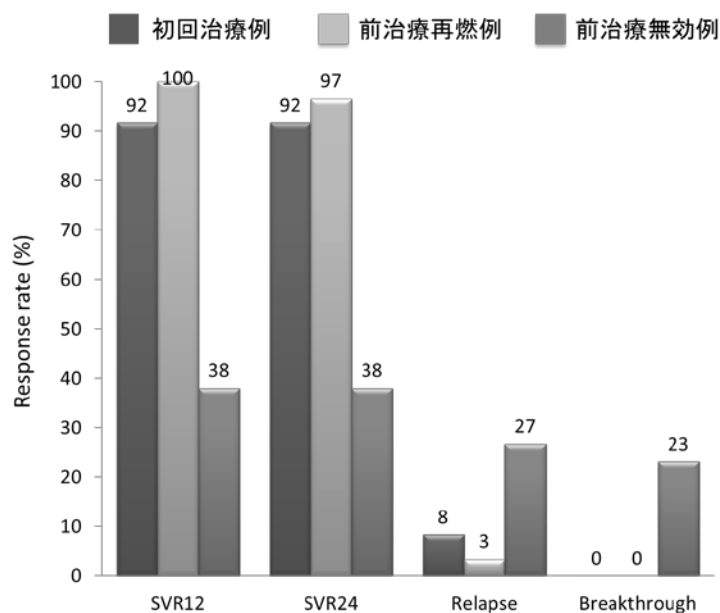


図6 シメプレビル+Peg-IFN α -2b+リ
バビリン 3 剤併用療法の
初回治療例、前治療再燃例、前治療
無効例に対する治療成績
(CONCERTO-4 試験)^{23*}

*シメプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビ
リンの投与期間: 初回治療例と前治療
再燃例では 24 週、前治療無効例では
48 週

海外で行われた QUEST-1 試験¹¹¹では、シメプレビル 150mg(1日1回)+Peg-IFN α -2a+リバビリンの 3 剤を 12 週投与し、その後に CONCERTO-1 試験と同様の response-guide で治療期間が設定され、85%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 80%、ゲノタイプ 1b に限ると 90%(105/117)であった。QUEST-2 試験¹¹²では Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b の 2 群を設定し、治療期間は QUEST-1 試験と同様のプロトコールで行われた。91%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 81%、ゲノタイプ 1b に限ると 82%(123/150)であった。Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b の SVR12 はそれぞれ 88%と 78%であった。いずれの試験においてもシメプレビル併用療法は Peg-IFN α +リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し、有意に SVR が高率であった。

このように、シメプレビル併用療法の臨床試験は 4-12 週の治療反応性に基づき治療期間を 24 週ないしは 48 週に設定するプロトコールで行われたが、ほとんどの症例が 24 週投与となった。IFN 初回治療例における SVR 率は国内臨床試験では 89~92%、海外臨床試験のゲノタイプ 1b では 82~90%であり、Peg-IFN α +リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し有意に高率であった。

4-1-2-1-2. 前治療再燃例

日本国内でおこなわれた IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-3 試験²²は CONCERTO-1 試験と同様の治療プロトコールで行われ、全例が response-guide の基準に合致し 24 週間治療となった。SVR24 は 90%(44/49 例)であった(図7)。同じく再燃例に対する CONCERTO-4 試験²³では、Peg-IFN α -2b を使用し CONCERTO-3 試験²²と同様の治療プロトコールで行われ、全例が response-guide の基準に合致し 24 週間治療となった。SVR24 は 97%(28/29 例)であった(図6)。

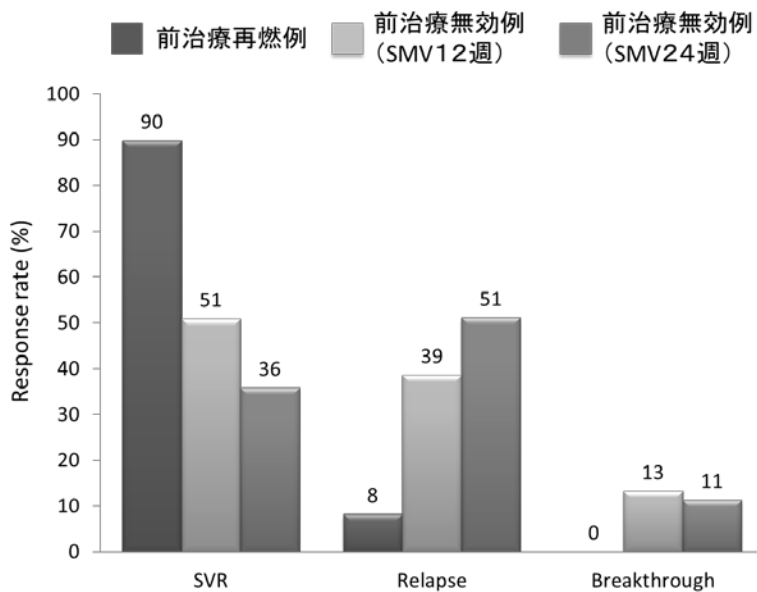


図7 シメプレビル+Peg-IFN α -2a+リバビリン 3 剤併用療法の
前治療再燃例・無効例に対する
治療成績(CONCERTO-2、
CONCERTO-3 試験)²²

海外で行われた IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の PROMISE 試験¹¹³は QUEST-1 試験と同様のプロトコールで行われた。93%の症例が response-guide の基準に合致し 24 週間投与になった。全体の SVR12 は 79%でゲノタイプ 1b では 86%(128/149)であった。

このように、IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル併用療法の臨床試験でもほとんどの症例が 24 週投与となり、SVR 率は国内臨床試験では 90～97%、海外臨床試験のゲノタイプ 1b では 86%であり、Peg-IFN α +リバビリン 2 剤併用療法 48 週の対象群と比較し有意に高率であった。

4-1-2-1-3. 前治療無効例

日本国内でおこなわれた IFN 前治療無効例に対するシメプレビル併用療法の CONCERTO-2 試験²²では、シメプレビル+Peg-IFN α -2a+リバビリンの 3 剤を 12 週投与する群(シメプレビル 12 週)と 24 週投与する群(シメプレビル 24 週)が設定された。いずれの群でも CONCERTO-1 と同様の基準で response-guide により総治療期間が設定され、24 週まで投与された症例のうちそれぞれ 96%、98%の症例が response-guide の基準に合致し総投与期間は 24 週となった。SVR24 はシメプレビル 12 週群では 51%(27/53 例)、シメプレビル 24 週群では 36%(19/53)であった(図7)。一方 CONCERTO-4 試験²³では、IFN 前治療無効例に対してシメプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリンの 3 剤を 12 週投与した後に Peg-IFN α -2b+リバビリンを 36 週間投与し、総治療期間 48 週であり、SVR24 は 38%(10/26 例)であった(図6)。

日本国内の CONCERTO-2、CONCERTO-4試験は前治療無効例を対象としたものだが、無効例を前治療の 12 週時点で HCV RNA が 2.0 Log IU/mL 以上減少した partial responder と、それ以外の null responder とに層別化した解析は行われていない。一方、海外で行われた第 II 相の ASPIRE 試験¹¹⁰は、前治療再燃例と無効例を対象とした試験であるが、無効例を partial responder と null responder とに分けて治療成績を報告している。ASPIRE 試験では、総治療期間 48 週間のう

シメプレビル+Peg-IFN α -2a+リバビリンの3剤を12週間あるいは24週間投与した後 Peg-IFN α -2a+リバビリンを追加する2群と、3剤を48週間投与する群、合計3群に割り付けした。シメプレビルの用量は100mg および150mg の2用量を設定した。シメプレビル12週、24週、48週投与群のSVR率はシメプレビル100mgでは70%、66%、61%、シメプレビル150mgでは67%、72%、80%であり、シメプレビル投与期間でSVR率に差を認めなかった。前治療再燃例におけるSVRはシメプレビル100mgと150mgともに85%であった。一方前治療無効例のうちpartial responderとnull responderのSVRはシメプレビル100mgでは57%と46%、シメプレビル150mgでは75%と51%であり、前治療無効例の中でもpartial responderではnull responderと比較しSVR率が高いことが示された。特に日本人に多いゲノタイプ1bに限定すると、partial responderとnull responderのSVRはシメプレビル100mgでは68%と56%、シメプレビル150mgでは88%と58%であった¹¹⁰。

【Recommendation】

- IFN 初回治療例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法のSVR率はPeg-IFN α +リバビリン2剤併用療法48週の対象群と比較し有意に高率である。
- IFN 前治療再燃例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法のSVR率は高く、90～97%である。
- IFN 前治療無効例に対するシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法のSVR率は36～51%である。
- 海外臨床試験では、IFN 前治療無効例のなかでもpartial responderのSVR率はnull responderと比較して高率であることが示されたが、日本人に関するデータはない。

4-1-2-2. 副作用

CONCERT-1 試験²¹における治療完遂率は92.7%であり、有害事象で治療中止に至った症例は4.9%のみで、対照群であるPeg-IFN α -2a+リバビリン2剤併用療法における8.3%と差がなかった。

シメプレビル投与群においてビリルビン上昇が40.7%で観察されたが、AST、ALTの上昇は伴わない一過性の軽度の上昇であり、1.1-1.5 mg/dlが25.2%、1.6-2.5 mg/dlが14.6%、2.6-5.0 mg/dlが0.8%であり、5.0 mg/dl超の上昇はなかった。ビリルビン上昇は、肝トランスポーターの活性阻害が原因と報告されている¹¹⁴。ただし市販後において、本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝・腎不全を併発して死亡に至った症例が3例報告されており、注意が必要である。なお、これらの症例は、治療前の血小板数が6.6万～9.0万といずれも10万未満であった。

貧血、皮膚症状、腎障害、高尿酸血症、全身倦怠感、消化器症状、および他の副作用については、種類および頻度はシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法とPeg-IFN+リバビリン2剤併用療法で同等である。貧血の頻度、程度はシメプレビル併用療法とPeg-IFN+リバビリン2剤併用療法で同等であり、シメプレビル併用療法においては、ヘモグロビン最低値が10.6 g/dl以上が

29.3%、Grade 1 の貧血 (Hb 9.5–10.5 g/dl) が 41.5%、Grade 2 の貧血 (Hb 8.0–9.4 g/dl) が 29.3%であり、Grade 3 (Hb 8.0 g/dl 未満) の貧血はなかった。

皮膚症状は 57.7%の患者に発現したが Grade 1 または 2 であり、発現頻度、重症度、中止率は対象群と同様であった。スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)などの重篤な皮疹はなかった。

【Recommendation】

- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では、肝トランスポーター活性の阻害により一過性に軽度のビリルビン上昇がみられることがある。
- その他の副作用の種類と頻度は Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法と同等であり、治療完遂率は高い。

4-1-2-3. 薬剤相互作用

シメプレビルは主に CYP3A により代謝されることから、CYP3A の阻害薬や誘導薬との併用によりシメプレビルの血中濃度に影響を与える可能性がある。特に CYP3A を強く誘導する薬剤と併用した際には代謝が促進されて血中濃度が著しく低下し、効果が減弱する可能性がある。このため多くの薬剤が併用禁忌ないし併用注意とされている(資料 2 参照)¹¹⁵。また、シメプレビルは OATP1B1 と P 糖蛋白質を阻害するため、OATP1B1 や P 糖蛋白質を介して輸送される薬剤と併用した際に併用薬の血中濃度を上昇させる可能性があるため、添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

- シメプレビルは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝され、また OATP1B1 と P 糖蛋白質を阻害することから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

4-1-2-4. 薬剤耐性

前治療無効・再燃例に対する CONCERTO-2、3試験²²において、breakthrough、投与中のウイルス効果が不十分で中止基準に合致、投与終了時 HCV RNA 陽性、および投与後の再燃が認められた Failure 例を対象として NS3 プロテアーゼ領域の遺伝子変異が検討されている。Failure 例 61 例のうち 59 例で遺伝子変異が検討可能であり、うち 54 例 (92%) でシメプレビルに対して耐性を有する変異が検出された。そのほとんどが 168 番のアミノ酸変異 (54 例中 52 例) であり、42 例は D168V を含む変異 (D168V の単独変異が 35 例、混合変異・多重変異が 7 例)、10 例は D168A/H/T/E/X の単独あるいは混合変異であった。168 番のアミノ酸変異が検出されなかった 2 症例では、1 例は Q80L 単独変異、1 例は Q80K と R155K の混合変異であった。本試験の対象の 97%はゲノタイプ 1b であるが、海外の ASPIRE 試験においてもゲノタイプ 1b ではシメプレビルに対する耐性変異は

D168V がほとんどを占めること、これに対してゲノタイプ 1a では主として R155K であることが報告されている¹¹⁶。

海外の臨床試験では、ゲノタイプ 1a において治療開始前に Q80K の遺伝子多型があると SVR 率が低下する可能性が報告された¹¹⁰⁻¹¹²。Q80K の遺伝子多型はゲノタイプ 1a の 23-41%で検出されるため、治療効果予測因子となる可能性がある。ゲノタイプ 1b においては、Q80K の遺伝子多型は稀である¹¹⁰。

【Recommendation】

- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が無効となった症例では、高率に耐性変異が検出される。ゲノタイプ 1b では、ほとんどが D168V 変異である。
- ゲノタイプ 1a において治療開始前に Q80K の遺伝子多型があると SVR 率が低下する可能性がある。ゲノタイプ 1b では、同遺伝子多型は稀である。

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 (macrocyclic) 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持つことが in vitro において示されている¹¹⁷。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¹¹⁸。初回治療例、前治療再燃例に対してはシメプレビル同様 12 週投与を行うが、前治療無効例に対しては Peg-IFN α -2b・リバビリンと同じくバニプレビルも 24 週投与を行う¹¹⁸ 点が、シメプレビルとは異なる。

4-1-3-1. 治療成績

ゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎に対するバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法につき、国内ではまず第 2 相臨床試験が行われた。ここでは前治療再燃例 90 例を対象として、バニプレビル 100mg、300mg、600mg、およびプラセボ投与の 4 群に分け治療成績が検討され、その結果 300mg/回が至適投与量と決定された¹¹⁹。この結果を踏まえ国内第 3 相試験が行われた。

4-1-3-1-1. 初回治療例

初回治療例に対する第 3 相試験の対象は 70 歳以下のゲノタイプ 1 型・高ウイルス量の C 型慢性肝炎 (肝硬変は対象外) であり、はじめの 12 週間はバニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用、その後 12 週は Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用というプロトコールで行われた。その結果、3 剤併用群の SVR24 は 83.7%(82/98)であり、対照とした 2 剤併用群の 55.1%(54/98)に比べて有意に高率であった (図 8)。

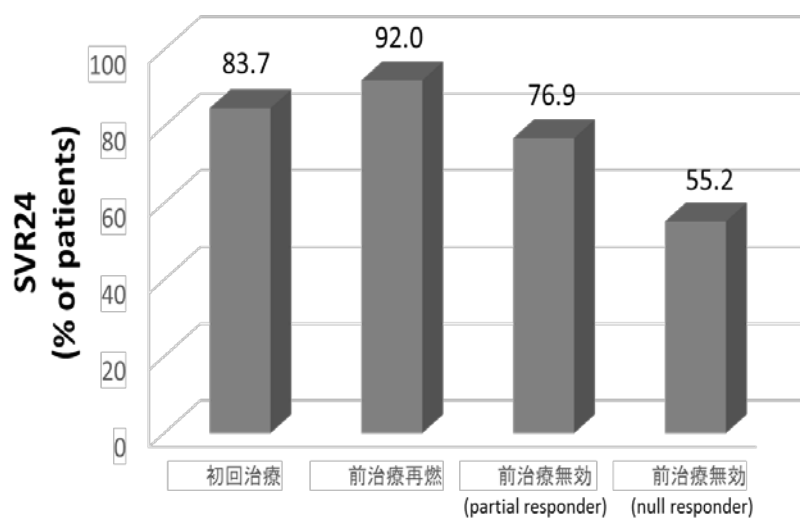


図8 バニプレビル+Peg-
IFN α -2b+リバビリン3剤併
用療法:
国内第3相試験における
SVR24¹¹⁸

初回治療例の結果を背景因子別にみると、性別や年齢では大きな差はみられなかったが、IL28B 遺伝子多型では CC での SVR24 が 92.2%であったのに対し、CT/TT では 67.6%であった(図9)。

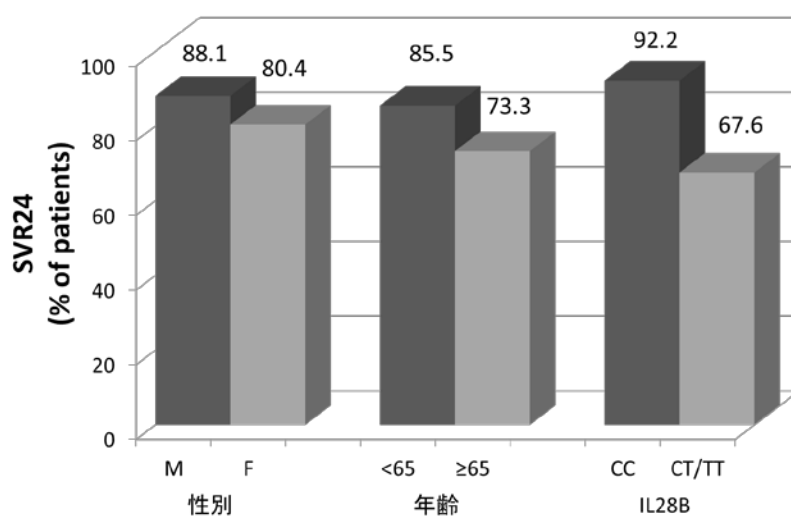


図9 バニプレビル+Peg-
IFN α -2b+リバビリン
3剤併用療法:
背景因子別にみた SVR24¹¹⁸

4-1-3-1-2. 前治療再燃例

1型高ウイルス量症例の前治療 (IFN 単独療法あるいはリバビリンとの併用療法) の再燃・ブレイクスルー例を対象とした試験も行われている。対照となった症例は25例であり、このうち23例でSVR24が達成され、SVR24は92.0%であった(図8)。25例中前治療ブレイクスルー例は6例で、うち4例でSVR24が得られている。

4-1-3-1-3. 前治療無効例

1 型高ウイルス量・前治療 (IFN 単独療法あるいはリバビリンとの併用療法) の無効例を対象とした試験では、シメプレビルとは異なり、バニプレビルが 24 週間投与されるというプロトコールであった。対象症例は 42 例 (26-69 歳) であり、前治療無効の中でも HCV-RNA が投与前値から 2.0 log IU/mL 以上低下したか (partial responder)、あるいは 2.0 log 未満の低下であったか (null responder) によって解析が行われている。その結果、前治療無効例全体における SVR24 は 61.9% (26/42) であり、partial responder では 76.9% (10/13)、null responder では 55.2% (16/29) という成績であった (図 8)。

【Recommendation】

- IFN 初回治療例におけるバニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用治療の SVR24 は 83.7% であり、対照群の Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用における 55.1% に比し有意に高率であった。
- 再燃あるいはブレイクスルー例における SVR24 は 92.0% であった。
- IFN 前治療無効例全体における SVR24 は 61.9% であり、partial responder では 76.9%、null responder では 55.2% であった。

4-1-3-2. 副作用

初回治療例におけるバニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用群では、重篤な副作用の発現が 4 例 (4.1%)、重篤な副作用による中止が 3 例 (3.1%) みられたものの、対照群のそれぞれ 4 例 (4.1%)、2 例 (2.0%) と有意な差はなかったが、バニプレビル投与群で胃腸障害 (嘔吐、悪心及び下痢) の出現頻度が高かった。これらの胃腸障害の多くは軽度または中等度であり、主に投与開始 15 日以内に発現した。重篤な胃腸障害 (嘔吐、悪心及び下痢) の有害事象は、288 例中 2 例に認められた。再燃例ではうつによる投与中止例が 1 例、またバニプレビル 24 週投与が行われている無効例でも 42 例中投与中止例は 1 例のみであった (投与理由は ALT/AST 上昇)。

【Recommendation】

- 国内第 3 相試験においてバニプレビル群の治療完遂率は対照群と同等であったが、胃腸障害の出現頻度が高かった。

4-1-3-3. 薬剤相互作用

バニプレビルは主に CYP3A によって代謝され、また OATP1B1 および OATP1B3 の基質である。従って、資料 2 に記載された CYP3A の誘導薬または阻害薬や OATP1B1 および OATP1B3 の阻害薬との併用によって、バニプレビル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 2 参照)¹¹⁸。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。

4-1-3-4. 薬剤耐性

バニプレビルは NS3A 領域の R155G/K/Q/W、A156T/V、D168A/G/K/T/V/Y 変異に対して耐

性が生ずることが報告されている^{118, 120}。国内第 3 相試験において、初回治療例、前治療再燃例・無効例それぞれにおいて投与前にこれらの NS3 領域遺伝子多型が存在するか否かによる解析も行われた。その結果、初回治療例における変異ウイルス検出例における SVR24 は 87.7% (57/65) であり、非検出例も含めた全症例における SVR24 (83.7%; 82/98) と同等であった。また、前治療再燃例・無効例でも変異の存在によって成績が大きく変化することはなかった。以上から、もともと存在する NS3 領域の遺伝子多型は、バニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療成績には大きな影響を与えないものと考えられる。ただし、バニプレビル耐性として重要な D168 変異を有する症例は初回治療例の中で変異ウイルスを測定した 65 例中 2 例のみであり、また、テラプレビルやシメプレビルなどプロテアーゼ阻害薬による治療を行い、treatment failure の結果生じた NS3 領域の耐性変異を有する症例は今回の臨床試験の対象となっていない。従って、プロテアーゼ阻害剤治療不成功の結果として生じた耐性変異に対するバニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の有効性については今後の検証が必要である。

【Recommendation】

- 治療前から存在する NS3 領域の遺伝子多型は、バニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療成績に大きな影響を与えない。
- プロテアーゼ阻害薬による治療不成功の結果として生じた耐性変異に対するバニプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の有効性については、今後の検証が必要である。

4-2. IFN-free DAAs

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

ダクラタスビルは初めて開発され臨床応用された NS5A 阻害剤である (図1)¹²¹。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 治療の効果に関係する Interferon sensitivity determining region (ISDR; aa2209-2248) や IFN+リバビリン治療の効果に関係する interferon/ribavirin resistance-determining region (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 阻害剤は低分子阻害剤であり、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 複製複合体阻害剤であり、ピコモル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。¹²¹ 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剤である(図1)¹²²。HCV の非構造蛋白領域 NS3-4A 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 NS3-5 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。プロテアーゼ阻害剤は、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。第二世代のプロテアーゼ阻害剤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 に対して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療法

わが国において、まず、IFN を含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者、ならびに IFN を含む治療法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療法の臨床試験が行われ、その結果を受け 2014 年 7 月に IFN 不適格・不耐容症例、前治療無効例に対して保険認可された。続いて初回治療例、再燃例に対する臨床試験が行われ、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保険認可された。本療法は IFN フリーの抗ウイルス療法であり、これによって IFN の多彩な副作用は回避できる反面、薬剤耐性変異や肝障害などの副作用の問題があるため、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われることが必要である。

4-2-1-3-1. 海外での成績

他の DAAs と同様、アスナプレビル・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 剤併用療法が行われる。Lok らは、米国において前治療 Peg-IFN+リバビリン併用療法で null responder であったゲノタイプ 1 型の 21 例を対象とし、ダクラタスビル とアスナプレビルの併用療法を行った 11 例(group A)とダクラタスビルとアスナプレビルに Peg-IFN+リバビリン治療を併用した 10 例(group B)とを比較した結果を報告している¹²³。治療期間はいずれも 24 週間であった。Group A では、11 例中 4 例が SVR になった。ゲノタイプ別ではゲノタイプ 1a では 9 例中 2 例の SVR(22.2%)であったが、ゲノタイプ 1b では 2 例とも SVR になった。一方、group B では、10 例中 9 例が SVR になった。この結果から、ゲノタイプ 1a よりもゲノタイプ 1b において、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が有効な治療になることが示された。

4-2-1-3-2. 国内臨床試験の成績

4-2-1-3-2-1. IFN 不適格未治療例、不耐容例、前治療無効例

本邦で IFN を含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者、ならびに IFN を含む治療法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療法の第 3 相試験が行われた

²⁴。対象症例の背景は表3の通りであり、前治療無効例群 87 例、IFN を含む治療法に不耐容または不適格例群 135 例で、それぞれ年齢の中央値 60 歳、64 歳、性別(男/女)39/48、38/97、IL28B 遺伝子多型 (rs12979860) (CC/CT,TT) 16/71、94/41、HCV RNA 量(Log IU/mL)の中央値 6.8、6.6 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。

表3 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): 患者背景 ²⁴

	IFN を含む治療法に 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

全症例の抗ウイルス効果では、治療開始後の HCV RNA 陰性化率は 4 週目(RVR)75.2%、12 週目(cEVR)91.0%、24 週目または治療終了時(EOT)92.3%、治療終了後の HCV RNA 定量下限未満率は 4 週目(SVR4)88.7%、治療終了後 12 週目(SVR12)85.1%であり、全症例の SVR24 は 84.7%(188/222)であった。無効群、IFN(+リバビリン)療法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)、87.4%(118/135)であり、代償性肝硬変症例では 90.9%(20/22)であった(図 10)。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

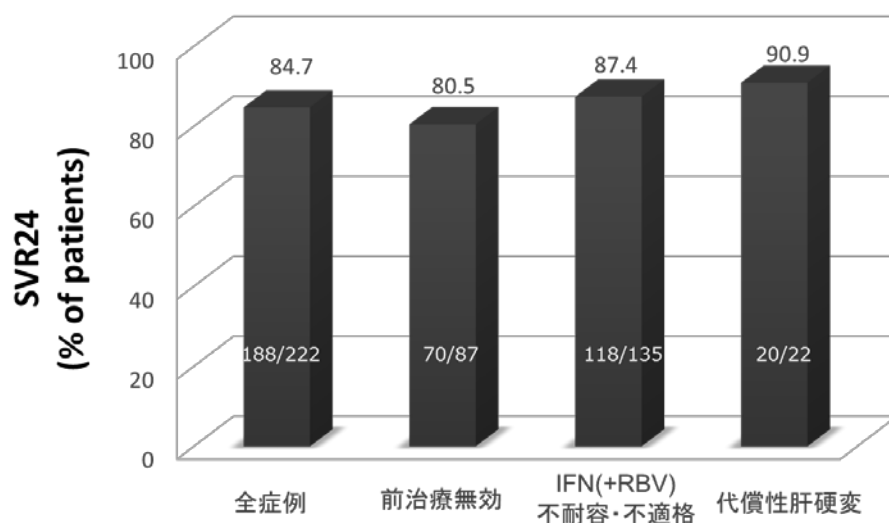


図10 ダクラタスビル/アスナプレビル
国内第3相試験
(IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例): SVR24²⁴

治療成績を背景因子別にみると、まず IFN の治療効果に大きく影響を与える IL28B 遺伝子多型では、TT 群と TG/GG 群における SVR24 はそれぞれ 84.8%、84.3%であり、治療効果に差はなかった。また、年齢、性別、開始時の HCV RNA 量など、その他の背景因子でも治療効果は同等であった(図 11)。

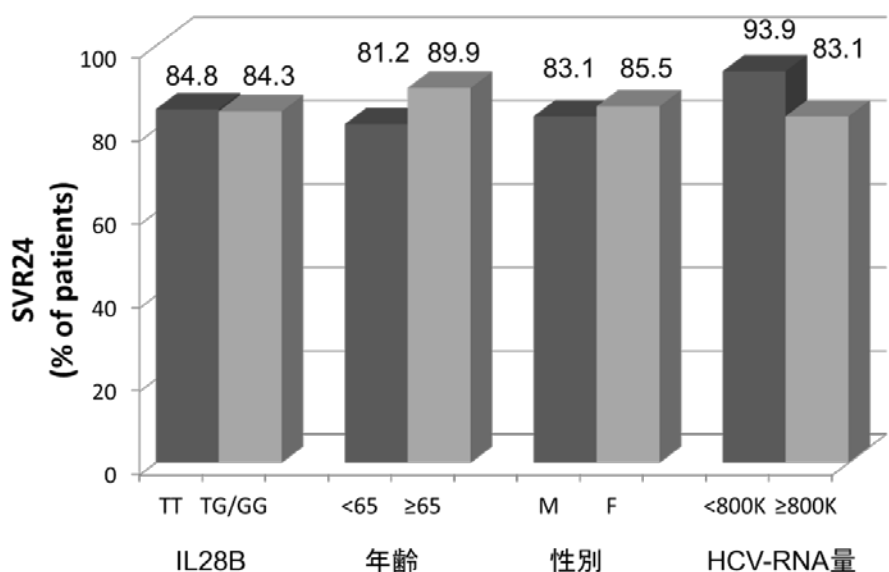


図11 ダクラタスビル/アスナプレビル
国内第3相試験
(IFN 不適格・不耐容例、前治療無効例):
背景因子別にみた
SVR24²⁴

治療終了後にウイルスの再燃を認めた症例は、無効例群、IFN(+リバビリン)併用療法不耐容または不適格例群で、それぞれ 6 例(7.9%)、11 例(8.5%)であった。治療中にウイルス量再上昇を認めた症例(viral breakthrough)は無効群、IFN(+リバビリン)療法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】

- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、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。
- 前治療無効例および IFN(+リバビリン)療法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療法の国内第 3 相試験では、全症例の SVR24 は 84.7%であった。無効例、IFN(+リバビリン)療法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。
- IL28B 遺伝子多型、年齢、性別、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かった。
- 海外の臨床試験において、Genotype 1a では治療効果が減弱し、SVR は 22.2%であった。

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療法の第 3 相試験が行われている¹²⁴。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療法とテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の比較試験、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療法のみというプロトコルで行われた。対象症例の背景は表4の通りで、初回治療例 119 例、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 剤併用療法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。

表4 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第3相試験

(初回治療例、前治療再燃例): 患者背景¹²⁴

	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。

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%(比較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 12)。前治療無効例や IFN 不適格・不耐容例に対する臨床試験同様、性別、年齢、治療開始時 HCV RNA 量、IL28B 遺伝子多型でも治療成績に有意な差はみられなかった。

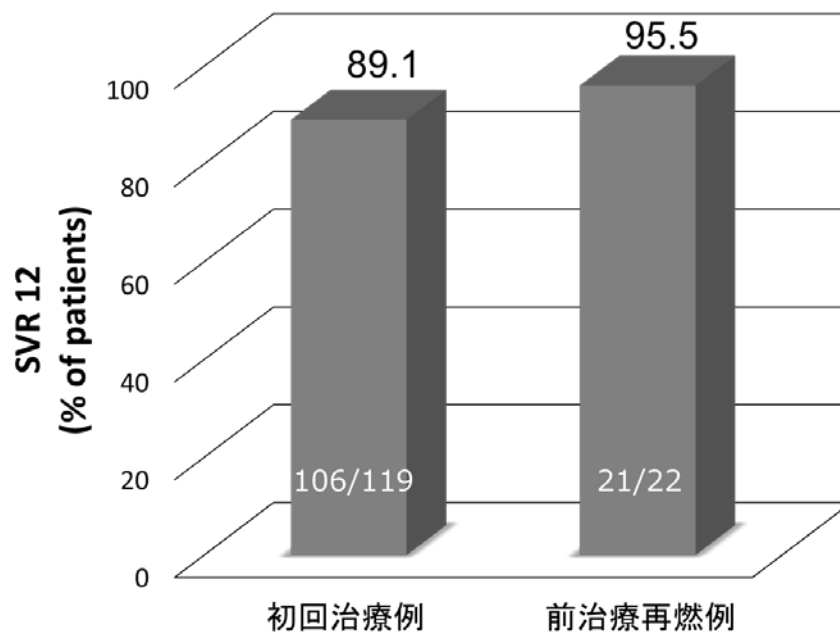


図12 ダクラタスビル/
アスナプレビル
国内第3相試験
(初回治療例、前治療
再燃例): SVR12¹²⁴

4-2-1-4. 副作用

IFN 不適格・不耐容例、前治療無効群を対象とした第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。²⁴。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。臨床試験は、投与12週間までは2週間ごと、それ以降は4週間ごとに肝機能検査を施行し、Grade4のALT上昇がみられた場合にはただちに投与を中止するというプロトコールで行われた。その結果、Grade3/4のALT上昇、AST上昇(Grade3:基準値上限の5倍以上10倍以下、Grade4:基準値上限の10倍超)が、それぞれ7.2%(16例)、5.4%(12例)に出現した²⁴。投与中止例は10例(4.5%)であった。ALT上昇の発現時期の中央値は投与開始後10週であったが、最短では4週、最も遅い症例では23週に発現しており、一定の傾向はみられなかった。しかし、Grade4のALT上昇が出現した症例のほとんどにおいて、ALTが増加しはじめてからGrade4に達するまでの期間は28日以内であり、最も速い症例では5日であった。一方、投与中止例ではALTは全例で改善し、中止例10例のうち8例でSVRが達成された。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、Grade3/4のALT上昇・AST上昇が、初回治療例ではそれぞれ15例(13%)・6例(5%)、前治療再燃例ではいずれも1例

(5%)で出現した。AST/ALT 上昇による投与中止例もそれぞれの群で 5 例(4%)、1 例(5%)みられたが、これら 6 例全例で SVR が達成されている。

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、非代償性肝硬変は臨床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療法を行うべきではない。

【Recommendation】

- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の IFN 不適格・不耐容例、前治療無効群を対象とした国内第 3 相試験では、Grade 3/4 の AST 上昇、ALT 上昇が、それぞれ 7.2%(16 例)、5.4%(12 例)に出現し、投与中止例は 10 例(4.5%)であった。
- ALT 上昇の発現時期に一定の傾向はみられなかった。
- 投与 12 週後までは 2 週間ごと、以降は 4 週間ごとに肝機能検査値をモニターし、Grade4 の ALT 上昇時に投与を中止した結果、ALT 値は全例で改善した。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。
- Child-Pugh 分類 grade B または C の症例に対する投与も禁忌である。

4-2-1-5. 薬剤相互作用

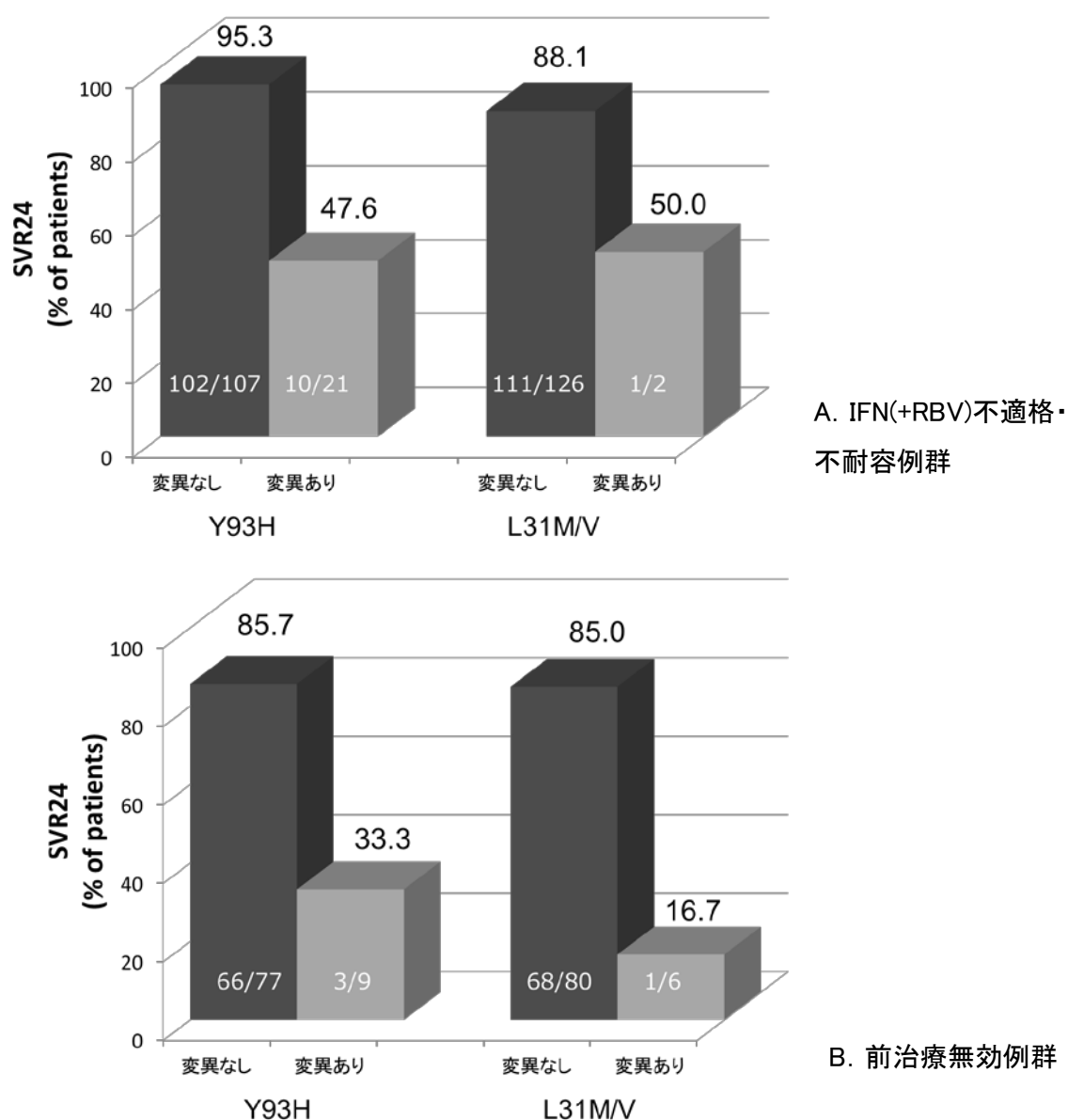
ダクラタスビルは CYP3A4 の基質であり、アスナプレビルは CYP3A や OATP1B1 および 2B1 の基質である。また、ダクラタスビルは P 糖蛋白質、OATP1B1、1B3 及び BCRP の阻害作用、アスナプレビルは CYP2D6、OATP1B1、1B3、2B1 及び P 糖蛋白質の阻害作用、CYP3A4 の誘導作用を有する。資料2に記載された CYP3A4 の誘導薬または阻害薬、OATP の阻害薬、治療域の狭い CYP2D6 の基質との併用によって、ダクラタスビル、アスナプレビルまたは併用薬の血中濃度が低下ないし上昇する可能性があることから、これらの薬剤は併用禁忌とされている。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2参照)^{125, 126}。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、プロテアーゼ阻害剤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)¹²⁷が、NS5A 阻害剤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)¹²⁸が知られている¹²⁹。HCV はきわめて塩基配列の多様性に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、前治療無効群対象)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 13A、B に示す。

図 13 ダクラタビル/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) :
治療前の NS5A 耐性変異の有無別にみた SVR24¹²⁶ *
(*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)



IFN(+リバビリン)不適格・不耐容例群では、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 13A)。一方、前治療無効例群では治療

前の Y93H 変異が存在しなかった症例での SVR は 85.7%(77/66)であったのに対し、存在した症例では 33.3%(3/9)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 13B)。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)、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)であった¹³⁰。

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 14)。

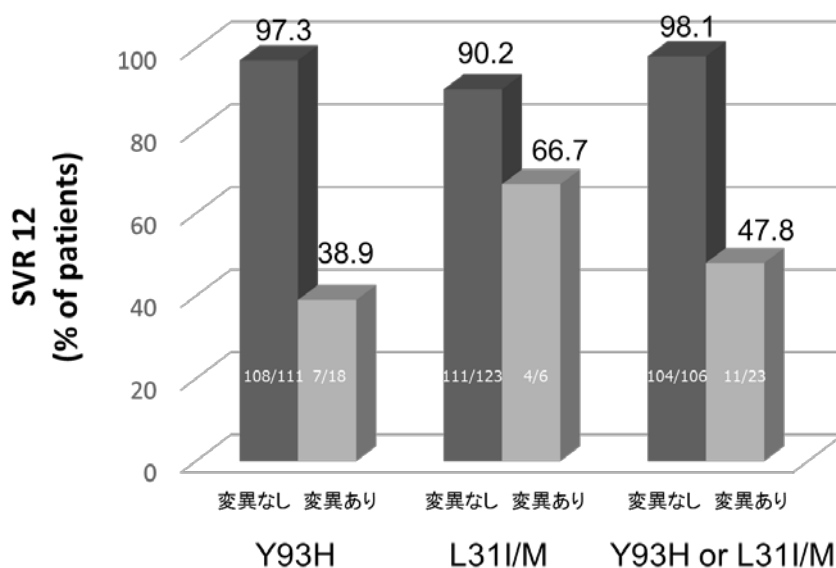


図14 ダクラタスビル/アスナプレビル国内第3相試験(初回治療例、前治療再燃例): 治療前の NS5A 耐性変異の有無別にみた SVR12^{124*} (*NS5A 耐性変異の検出にはダイレクトシーケンス法を用いた)

さらに、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では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¹³¹。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、breakthrough あるいは relapse 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 NS3 の多剤耐性変異は 77%に出現していた¹³⁰。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¹³¹。

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 阻害剤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5)。NS5A 阻害剤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療法の治療不成功例では 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¹³¹。こうした多重・多剤耐性変異ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことから、現時点では、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5 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
(文献¹³²より)

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】

- プロテアーゼ阻害剤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 阻害剤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。
- IFN 不適格・不耐容例、前治療無効群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による検討により、L31M/V が全体の 3.7%、Y93H が 14.0%に存在した。
- IFN(+リバビリン)不適格・不耐容例群では、治療前の Y93H 変異なし・ありの SVR 率はそれぞれ 95.3%・47.6%であった。一方前治療無効例群では、治療前の Y93H 変異なし・ありの SVR 率は 85.7%・33.3%、L31M/V 変異なし・ありの SVR 率は 85.0%・16.7%であった。
- 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。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療不成功例では、NS5A 領域多重耐性変異ウイルス、あるいは両剤に対する多剤耐性ウイルスが高頻度に出現する。こうした多重・多剤耐性変異

ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないため、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。

4-2-2. ソホスブビル(sofosbuvir)/リバビリン併用療法

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直接作用型抗ウイルス剤は大きく2群に分けられる。一つはHCV RNA複製の際にウイルス遺伝子に取り込まれる核酸型のNS5Bポリメラーゼ阻害剤、もう一つはNS5Bポリメラーゼ蛋白の酵素活性を阻害する非核酸型である。ソホスブビルは核酸型のNS5Bポリメラーゼ阻害剤であり、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及び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及び0.014 μ mol/Lであった。

ソホスブビルは米国及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/リバビリン併用療法による臨床試験が行われ、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/リバビリン併用療法が承認された。用法・用量はソホスブビル400mg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・レベ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6)

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 週間(10 例)、ソホスブビル/リバビリン併用 12 週間(10 例)、ソホスブビル/リバビリン併用 12 週間に 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 週間の SVR 率は 60%であったのに対し、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 週間に Peg-IFN を併用した群でも Peg-IFN の併用期間に関わらず 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¹³³。

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

表6 ゲノタイプ2型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法の
海外第3相臨床試験成績

	対象患者	治療内容	SVR12 (%)	慢性肝炎/ 肝硬変	SVR12 (%)
FISSION ¹³⁴	未治療	SOF+RBV, 12W (n=70)	97		
		Peg-IFN+RBV, 24W (n=67)	78		
POSITRON ¹³⁵	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 ¹³⁶	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 ¹³⁵	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

週間と Peg-IFN+リバビリン併用 24 週間のランダム化比較試験の 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 週間 (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 週間 (70 例) の SVR は 97%であった¹³⁴。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¹³⁵。VALENCE 試験では 32 例を対象とし SVR は 97%であった¹³⁶。したがって、以上の臨床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 週間の 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 週間 (36 例)あるいは 16 週間 (32 例)で再治療したランダム化試験の FUSION 試験では、SVR はそれぞれ 86% (12 週間)と 94% (16 週間)であった¹³⁵。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%、慢性肝炎での SVR は 96%、16 週間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 週間の併用療法であり、SVR は 90%、肝硬変 9 例の SVR は 78%であった。

4-2-2-2. 国内臨床試験の成績¹³⁷

日本国内で行われた第 3 相臨床試験の対象症例は、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 万以上、アルブミン 3.0 g/dl 以上、ヘモグロビン値が女性は 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%、既治療例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 不耐用が 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 85ml/min (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 600mg、800mg、または 1000mg を朝夕食後の 1 日 2 回で 12 週間投与した。

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% (16/17)、初回治療では 100% (8/8)、既治療では 89% (8/9)と極めて高率であった (図15)。

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 (rs12979860)メジャー型 CC の 97%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 5.0Log 未満の 100%に対して 5.0 Log 以上では 96%であった (図16)。

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15 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 12 週併用療法の治療効果:前治療歴と肝線維化
(国内第 3 相臨床試験¹³⁷⁾)

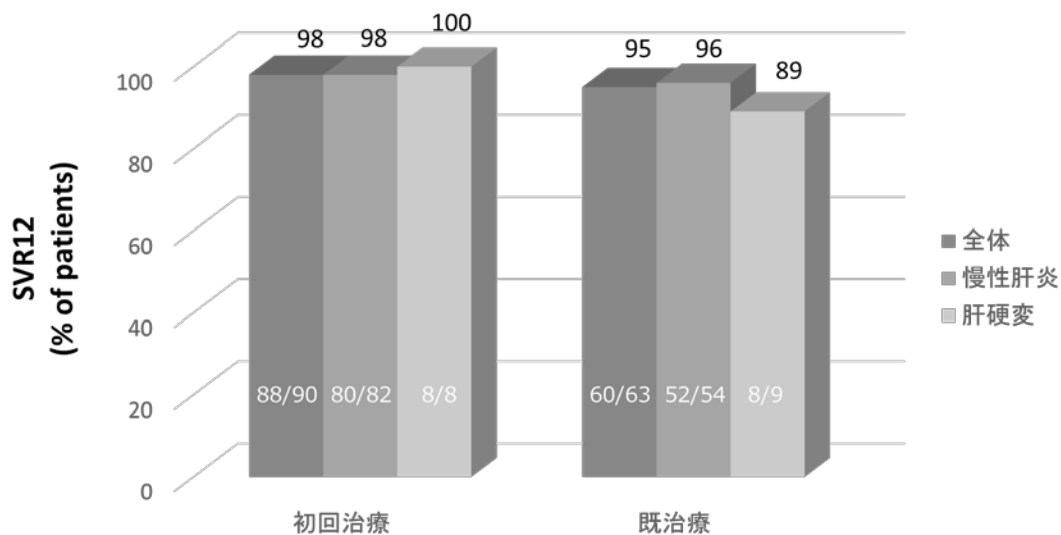
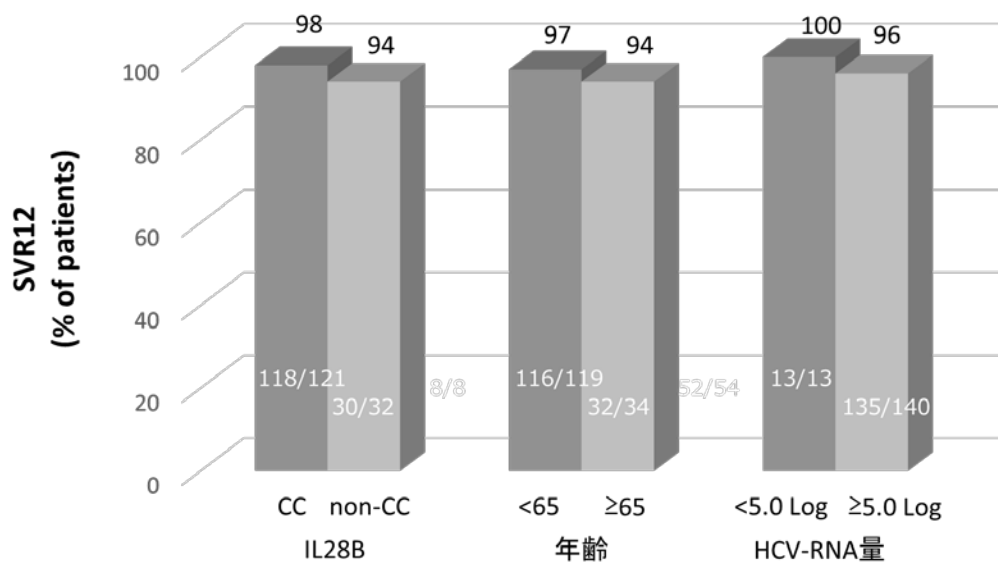


図16 ゲノタイプ 2 型・C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する
ソホスブビル/リバビリン 12 週併用療法の治療効果:背景因子別にみた SVR12
(国内第 3 相臨床試験¹³⁷⁾)



【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 週併用療法の SVR 率は高く、国内第 3 相試験では 95～98%である。
- 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。

4-2-2-3. 副作用

日本国内第 3 相臨床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%と多く、ヘモグロビン値の減少が 65 歳未満の -1.0g/dl に対して 65 歳以上では -1.7g/dl であった。したがって、ヘモグロビン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。軽度又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、重度腎機能障害及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($\text{eGFR} < 30\text{mL/分/1.73m}^2$)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌となっている¹³⁸。

なお、他の DAA 製剤同様、非代償性肝硬変は国内臨床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。
- 65 歳以上では貧血の頻度が 26.5%、ヘモグロビン値の減少が -1.7g/dl であり、適切なリバビリン用量調整が必要である。
- 重度の腎機能障害($\text{eGFR} < 30\text{mL/分/1.73m}^2$)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていないため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

4-2-2-4. 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2参照)。

一方、免疫抑制剤のシクロスポリン、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治療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。

4-2-2-5. 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 ゲノタイプに関わらず 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 相臨床試験において 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 阻害剤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 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 相臨床試験の 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。
- 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。

4-2-3. ソホスブビル/レジパスビル(ledipasvir)配合剤

NS3/4A、NS5A、NS5B を標的とした DAA が開発され、インターフェロン・フリーの DAA 併用療法の臨床試験が多数行われている中で、NS5A 阻害剤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 阻害剤は NS3 阻害剤よりも 10～1000 倍強力に HCV 増殖を抑制する。NS5A 阻害剤であるレジパスビルは、ピコモルという低濃度で 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 ピコモル、1b では 4 ピコモルである¹³⁹。ソホスブビル・レジパスビル配合剤は、米国及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 型に対する臨床試験の結果をもとに本邦でも承認申請され、2015 年 7 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 400mg とレジパスビル 90mg の固定用量配合剤を 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。

4-2-3-1. 海外での成績 (表 7)

海外で行われた第 3 相臨床試験、ION 試験では、ソホスブビル 400mg とレジパスビル 90mg の固定用量配合剤を用いて、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・レジパスビル配合剤の 12 週ないし 24 週治療、およびリバビリン併用の有無で 4 群にランダム化した試験である¹⁴⁰。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の 12 週治療群の SVR は 97%、リバビリン併用なしの 24 週治療群の SVR は 98%、リバビリン併用ありの 24 週治療群の 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・レジパスビル配合剤 8 週治療に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 群にランダム化した試験である¹⁴¹。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の 8 週治療群の SVR は 93%、リバビリン併用なしの 12 週治療群の SVR は 95%であった。ION-2 試験は、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の既治療 440 例を対象とし、ソホスブビル・レジパスビル配合剤の 12 週なし 24 週治療、およびリバビリン併用の有無による 4 群にランダム化した試験である¹⁴²。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の 12 週治療群の SVR は 96%、リバビリン併用なしの 24 週治療群の SVR は 99%、リバビリン併用ありの 24 週治療群の SVR は 99%であった。肝硬変がない症例の SVR が 98%であったのに対し肝硬変では 92%であり、肝硬変においては 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%) が高率であった。

4-2-3-2. 国内臨床試験の成績 (図 17)

日本国内で行われた第 3 相臨床試験は、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 の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変を対象とした¹⁴³。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剤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。

表7 ゲノタイプ1型に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法の
海外第 3 相臨床試験成績

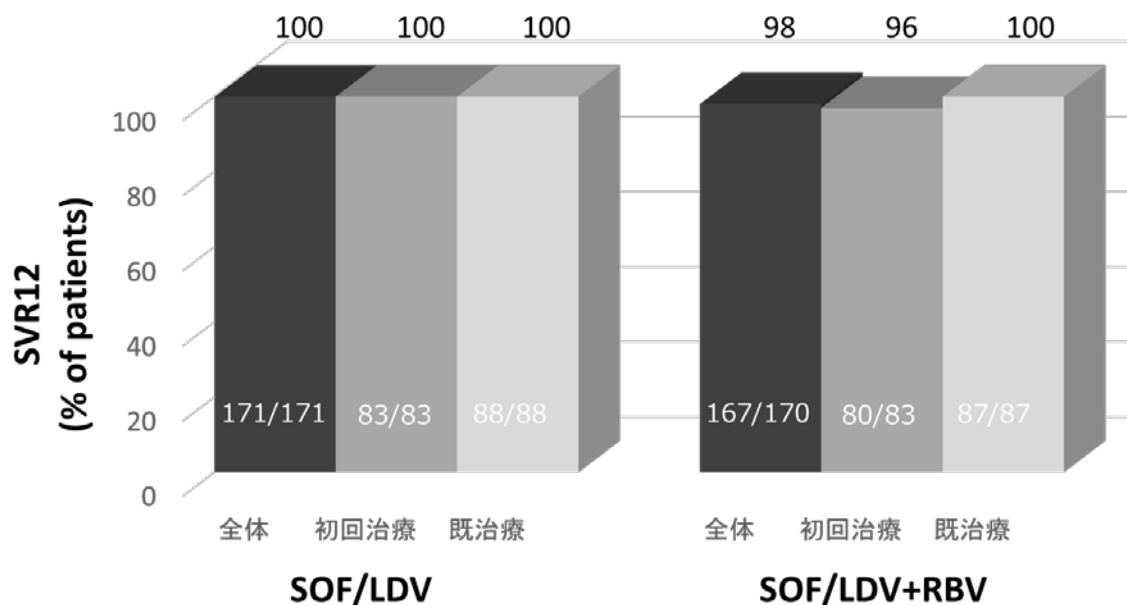
対象患者		治療内容	肝硬変(%)	SVR12(%)
ION-1	未治療	SOF/LDV, 12W (n=214)	16	99
		SOF/LDV+RBV, 12W (n=217)	15	97
		SOF/LDV, 24W (n=217)	15	98
		SOF/LDV+RBV, 24W (n=217)	17	99
ION-2	IFN を含む 前治療再燃・無効	SOF/LDV, 12W (n=109)	20	94
		SOF/LDV+RBV, 12W (n=111)	20	96
		SOF/LDV, 24W (n=109)	20	99
		SOF/LDV+RBV, 24W (n=111)	20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

薬剤投与量は、ソホスブビル 400mg とレジパスビル 90mg の固定用量配合剤を 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 1000 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 群にランダム割り付けした。

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¹⁴³。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。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(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。プロテアーゼ阻害剤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つ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 HCVRNA 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。

本臨床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・レジパスビル配合剤 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17 ゲノタイプ1型・C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する
ソホスブビル/レジパスビル 12週併用療法の治療効果
(国内第3相臨床試験)¹⁴³



【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・レジパスビル配合剤の12週間治療のSVR率は高く、国内第3相試験では100%である。
- 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。

4-2-3-3. 副作用

日本国内第3相臨床試験において、副作用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¹⁴⁴。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%、皮膚掻痒が4%であった。

【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 例を含む副作用中止が 1.2%、重篤な副作用が 1.2%認められたが、リバビリン併用のないソホスブビル・レジパスビル配合剤 12 週間治療では、副作用による投与中止例はなく、重篤な副作用もなかった。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていないため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

4-2-3-4. 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) 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剤、H₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤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に対する阻害作用によりジゴキシン、ロバスタチン、テノホビル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)¹⁴⁴。

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きたした 9 症例が報告されている。ソホスブビル・レジパスビル配合剤が 3 例、ソホスブビル・ダクラタスビル併用が 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 ブロッカーが併用されていた。6 例では治療開始後 24 時間以内、残りの 3 例では 2 から 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・レジパスビル配合剤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。
- 制酸剤、H₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤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。
- ジゴキシン、ロバスタチン、テノホビルは、レジパスビルの P 糖蛋白質や乳癌耐性蛋白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。
- ソホスブビル・レジパスビル配合剤とアミオダロンの併用投与により徐脈性の不整脈をきた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。

4-2-3-5. 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 3310 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 では EC50 が 2.5-10 倍に増加、L31I、L31V では EC50 が 10-50 倍に増加、P58D 変異では EC50 が 100-1000 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、日本国内第 3 相臨床試験において検出感度 1%のディープシーケンス解析により 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 例のディープシーケンス解析の結果、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¹⁴⁴。なお、この試験の治療対象には NS5A 阻害剤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・レジパスビルの治療効果は、あくまでも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。即ち、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の非著効例で惹起された NS5A 多重耐性変異についてのソホスブビル・レジパスビルの治療効果については、現時点で明らかでない。

【Recommendation】

- In vitro アッセイにより、NS5A 領域 Y93H 変異はレジパスビル耐性を呈することが確認されている。
- 国内第 3 相臨床試験では、NS5A 阻害剤の治療歴のない症例において治療開始前に Y93H 変異を有しても高率に SVR が達成された。
- ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の非著効例で惹起された NS5A 多重耐性変異についてのソホスブビル・レジパスビルの治療効果については、現時点で明らかでない。

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) 配合錠

オムビタスビルは NS5A 阻害剤である。HCV レプリコン細胞において HCV ゲノタイプ 1a 及び 1b に由来するレプリコン複製を阻害し、50%有効濃度 (EC50 値) はそれぞれ 14.1 及び 5.0 pmol/L であった。パリタプレビルは HCV 遺伝子にコードされるタンパク質のプロセッシングをつかさどる NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。HCV レプリコン細胞においてゲノタイプ 1a 及び 1b に由来するレプリコン複製を阻害し、50%有効濃度 (EC50 値) はそれぞれ 1.0 及び 0.21 nmol/L であった。パリタプレビルは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4)により代謝される。オムビタスビルとパリタ

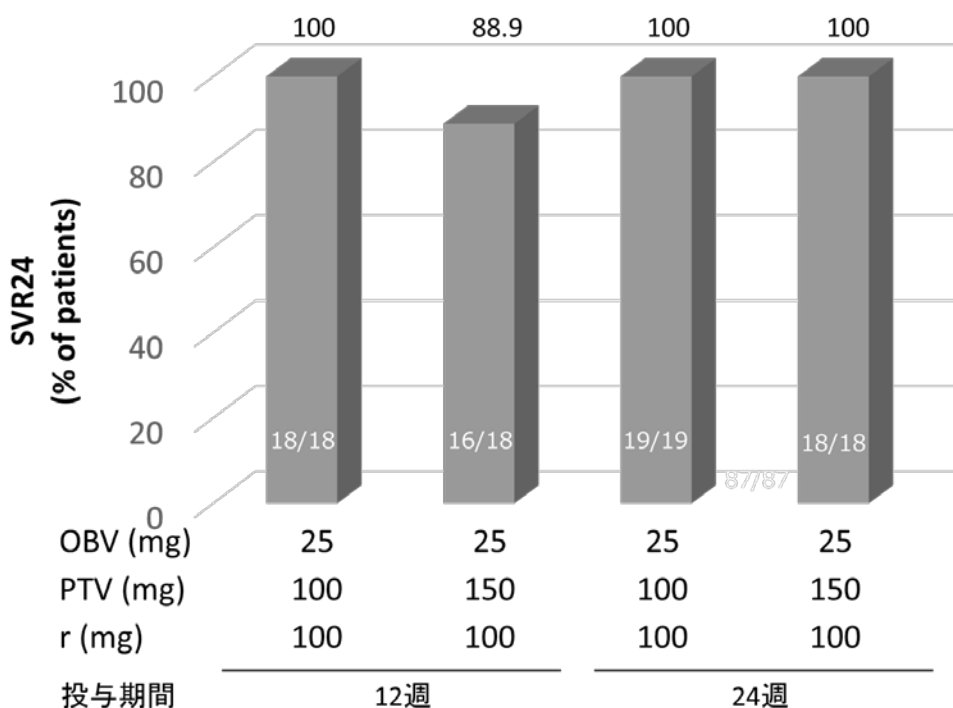
プレビルの併用により、HCV ゲノタイプ 1 レプリコン細胞において、検討したほとんどの濃度で相加的ないし相乗的な効果を示した。

リトナビルは、プロテアーゼ阻害剤に属する抗 HIV 薬として開発された。強力な CYP3A4 阻害作用によって他のプロテアーゼ阻害剤の代謝を阻害し、結果として血中濃度の上昇と半減期の延長が得られる(ブースト効果)。リトナビルはレプリコン細胞において抗 HCV 活性を示さず、またパリタプレビルの抗 HCV 活性に影響を与えない。しかしながら、このブースト効果を利用しパリタプレビルの曝露量を高めるため、リトナビルが併用される。

4-2-4-1. 国内臨床試験の成績

日本国内で行われた HCV ゲノタイプ 1b に対する第2相臨床試験の成績を示す¹⁴⁵。パリタプレビルの投与量は 100mg 群と 150mg 群を設定し、投与期間も 12 週間群と 24 週間群での 4 群の比較試験として行われた。対象は 18~75 歳の日本人ゲノタイプ 1b 型の HCV 患者で、①既治療のペグインターフェロン+リバビリン併用療法で無反応例又は部分反応例の患者、②スクリーニング時の血漿 HCV RNA 量が 10,000 IU/mL を上回る患者、③肝硬変の認められない患者、④HIV または B 型肝炎ウイルス非感染患者、⑤HCV 以外に肝疾患に原因のない患者であった。投与方法は①オムビ

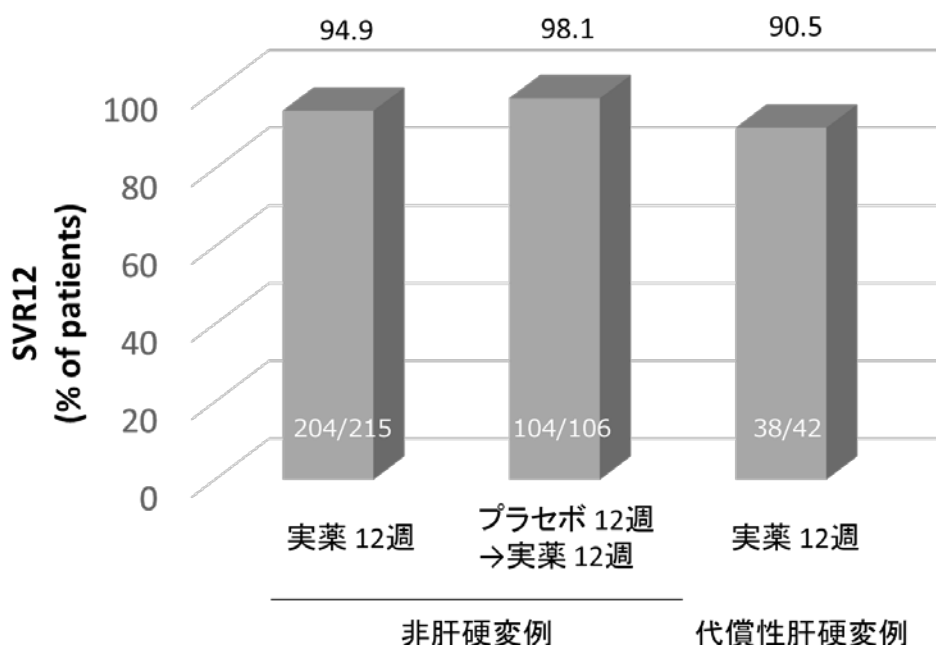
図18 ゲノタイプ 1b 型・C 型慢性肝炎に対する
オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 3 剤併用療法の治療効果
(国内第 2 相臨床試験¹⁴⁵)



タスビル 25mg/パリタプレビル 100mg/リトナビル 100mg の 12 週間投与、②オムビタスビル 25mg/パリタプレビル 150mg/リトナビル 100mg の 12 週間投与、③オムビタスビル 25mg/パリタプレビル 100mg/リトナビル 100mg の 24 週間投与、④オムビタスビル 25mg/パリタプレビル 150mg/リトナビル 100mg の 24 週間投与、以上の 4 群で行われた。それぞれの群の SVR24 率は、①100%(18/18)、②88.9% (16/18)、③100%(19/19)、④100% (18/18)であり、いずれも高い治療効果が得られた(図 18)。この結果をもとに、投与量はオムビタスビル 25mg、パリタプレビル 150mg、リトナビル 100mg、投与期間は 12 週間と設定され、国内第3相臨床試験が行われた。

国内第3相臨床試験(GIFT- I study)は、HCV ゲノタイプ 1b に感染した日本人で、HCV RNA 10,000 IU/mL 以上、年齢 18～75 歳の慢性肝炎(非肝硬変)または代償性肝硬変症例を対象とした¹⁴⁶。非肝硬変症例(321 例)ではオムビタスビル 25mg、パリタプレビル 150mg、リトナビル 100mg の 12 週間投与を行う群(215 例)とプラセボを 12 週間投与後に実薬を 12 週間投与する群(106 例)に分ける二重盲検試験で行われた。一方 Child-Pugh スコア6以下の代償性肝硬変症例(42 例)は、非盲検で実薬 12 週間投与が行われた。治療成績(SVR12)は、非肝硬変症例の実薬群では 94.9% (204/215)、プラセボ→実薬群では 98.1% (104/106)、代償性肝硬変症例の実薬群では 90.5% (38/42)であった(図 19)。年齢、性別、治療開始時の HCV RNA 量、IL28B 遺伝子多型、過去のインターフェロン治療の有無などは治療効果に関係しなかった。

図19 ゲノタイプ 1b 型・C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する
オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 3 剤併用療法の治療効果
(国内第 3 相臨床試験¹⁴⁶)



【Recommendation】

- 国内第3相試験におけるゲノタイプ1b型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル12週併用療法のSVR率は91～98%である。
- 肝硬変、IL28B遺伝子多型、年齢、開始時HCV RNA量、インターフェロン治療の有無などの背景因子による治療効果の差はみられない。

4-2-4-2. 副作用

国内第3相臨床試験において、副作用は非肝硬変症例の実薬群 30.7%(66/215)・プラセボ→実薬群 14.2%(15/106)、および代償性肝硬変症例実薬群 40.5%(17/42)に認められた。主な副作用は、末梢性浮腫 15 例(4.1%)、頭痛 12 例(3.3%)、悪心 10 例(2.8%)、そう痒症 5 例(3.2%)、悪心 4 例(2.5%)、口内炎 4 例(2.5%)であった。また稀ではあるが、ALT 上昇(0.3%)、ビリルビン上昇(0.3%)などの肝機能障害もみられた。副作用に関連した死亡例は認められなかった¹⁴⁷。

治験薬との因果関係がありと判断された重篤な有害事象が、低血圧、無尿および肺水腫の3件報告されている¹⁴⁸。低血圧例は70歳代男性、ニフェジピン40mgを服用中であったが、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の服薬開始2日目に血圧低下・浮腫をきたし、入院した。服薬中止により速やかに血圧が回復し、浮腫も消失したことから、リトナビルのCYP3A4阻害作用によりカルシウム拮抗薬の曝露量が増加した可能性が示唆されている。無尿例ではやはり服薬開始2日目に尿量減少・浮腫が出現しており、肺水腫例では服薬開始から25日目に発熱、29日目に咳・呼吸困難が出現し肺水腫と診断されている。この2例では血圧低下は確認されていないものの、いずれもカルシウム拮抗薬を服用している症例であった。第3相試験において、浮腫関連の有害事象は全体で24例に認められているが、このうち22例(92%)においてカルシウム拮抗薬が併用されている。逆に浮腫関連の有害事象は、カルシウム拮抗薬の非使用例における頻度は0.7%(2/279)であったが、カルシウム拮抗薬併用例では26.2%(22/84)と高率であった¹⁴⁶。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の添付文書では、リトナビル錠の添付文書上併用禁忌とされているアゼルニジピンが併用禁忌となっており、その他のカルシウム拮抗薬は併用注意とされている¹⁴⁷。以上より、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠とカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。併用せざるを得ない場合にはカルシウム拮抗薬の用量を減量する。

なお、他のDAA製剤同様、非代償性肝硬変は国内臨床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。ことに、欧米において、もともと進行した肝硬変を有している症例へのヴィキラ・パック(オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠およびダサブビル併用)使用により肝不全など重篤な肝障害が頻発したことから、FDAは2015年10月、Child-Pugh分類grade BおよびCへのヴィキラ・パックの投与を禁忌(contraindicated)とする通達を出した。これに伴い、本邦でもChild-Pugh BおよびC症例へのオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠投与は禁忌とされている。

【Recommendation】

- 国内第3相試験において、カルシウム拮抗薬併用例の 26.2%で浮腫関連有害事象が生じ、一部の症例では、低血圧、無尿、肺水腫といった重篤な副作用を認めた。
- オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠とカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。併用せざるを得ない場合にはカルシウム拮抗薬の用量を減量する。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていないため、非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。
- 非代償期に至っていない Child-Pugh 分類 grade B に対する投与も禁忌である。

4-2-4-3. 薬剤相互作用

オムビタスビルはアミド加水分解を経由し酸化的に代謝されるとともに、P糖蛋白(P-gp)の基質である。パリタプレビルは P-gp、乳癌耐性タンパク(breast cancer-resistance protein; BCRP)、有機アニオントランスポーター(OATP1B1/1B3)の基質であり阻害剤である。リトナビルは主に CYP3A4/5 で代謝される。またリトナビルは P-gp の基質であり阻害剤である。さらに CYP3A4 及び BCRP の阻害作用を有する。従って CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用はこれらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察が必要である。このためパリタプレビル、リトナビルの血中濃度を下げる薬剤と併用薬自体の血中濃度を上げる薬剤があり、資料2に示す薬剤が併用禁忌薬・併用注意薬となっている。

カルシウム拮抗剤は CYP3A4 基質であり、リトナビルの CYP3A4 阻害作用によりカルシウム拮抗剤の血中濃度が上昇する可能性がある。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の添付文書によれば、アムロジピン 5mg 単回投与時の AUC は本剤併用により 2.572 (90%信頼区間 2.312-2.862) 倍に上昇する¹⁴⁷。従って上記の通り、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠とカルシウム拮抗薬をやむを得ず併用せざるを得ない場合にはカルシウム拮抗薬の用量を減量する。

【Recommendation】

- オムビタスビルはP糖蛋白の基質であり、パリタプレビルはP糖蛋白、乳癌耐性タンパク、有機アニオントランスポーターの基質であり阻害剤である。リトナビルはP糖蛋白の基質でありとともに阻害剤であり、CYP3A4 及び BCRP の阻害作用を有する。
- CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用はこれらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるため、用量調節や十分な観察が必要である。

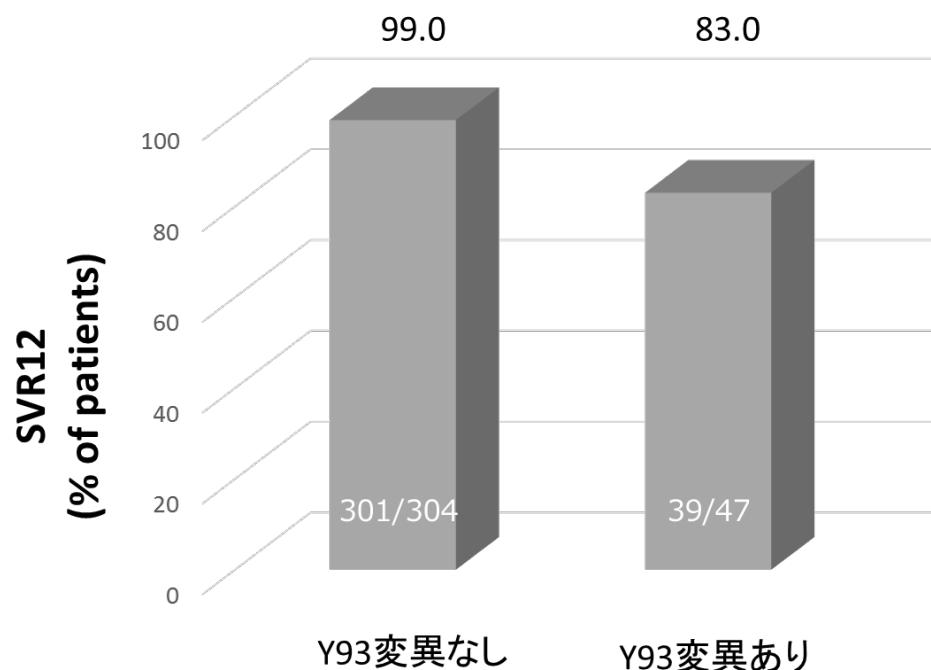
4-2-4-4. 薬剤耐性

レプリコン細胞を用いてパリタプレビルの耐性変異を検討した結果³⁾では、NS3 領域の D168A/V 変異により EC50 が野生型に対して 27～159 倍に増加した。さらに Y56H と D168A/V 変異の組み

合わせでは、EC50 が 700～2472 倍に増加した。また同様にオムビタスビルの耐性変異を検討した結果⁴⁾では、NS5A 領域の L31F/V 変異により EC50 が 8～10 倍に増加した。また Y93H では 77 倍に増加し、Y93H とともに L28M、R30Q、L31M あるいは L31V の変異があると EC50 が 142～12328 倍に増加した。

オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の 12 週間投与における効果は、NS5A 領域に Y93 変異があると低下する。治療開始時 NS5A 領域の Y93 変異がない症例では 99.0% (301/304)の SVR12 率であったが、Y93 変異がある症例では 83.0%(39/47)へと低下した(図 20)¹⁴⁸⁾。

図20 ゲノタイプ 1b 型・C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する
オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル 3 剤併用療法の治療効果：
治療前の NS5A 耐性変異の有無別にみた SVR12
(国内第 3 相臨床試験¹⁴⁸⁾)



従って、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠による治療を行う前には、極力 Y93 変異を測定し、変異がないことを確認する。一方、NS3 領域の D168、また NS5A 領域の L31 のアミノ酸変異の治療開始時における有無は、治療効果には関係しなかった。そのほかの NS3 領域、NS5A 領域のアミノ酸においても治療効果に関係する変異は認めなかった。

国内第3相試験でウイルス学的治療不成功例(ブレイクスルーないし再燃)であった 11 例における治療前後のウイルス学的解析の結果を表に示す(表 8)¹⁴⁸⁾。NS3 領域の耐性関連変異は、投与開始前には認めなかったが、治療不成功が確認された時点では 10 例で D168 変異が存在し、うち 5

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3相臨床試験¹⁴⁸⁾)

症例	治療不成功の原因		NS3	NS5A
1	ブレイクスルー	baseline	none	none
		治療不成功時	Y56H+D168V	Y93H
2	再燃	baseline	none	Y93H/Y
		治療不成功時	Y56H+D168V	Y93H
3	再燃	baseline	none	Y93H
		治療不成功時	D168D/V	Y93H
4	再燃	baseline	none	none
		治療不成功時	D168V	Y93H
5	再燃	baseline	none	Y93H/Y
		治療不成功時	D168V	P58S+Y93H
6	再燃	baseline	none	Y93H/Y
		治療不成功時	none	R30Q+Y93H
7	ブレイクスルー	baseline	none	Y93H
		治療不成功時	Y56H, D168V	P58S, Y93H
8	再燃	baseline	none	L28M, R30Q, Y93H/Y
		治療不成功時	Y56H, D168A	L28M, R30Q, Y93H
9	ブレイクスルー	baseline	none	Y93H
		治療不成功時	Y56H/Y, D168A	L31V+Y93H
10	再燃	baseline	none	L31M, Y93H/Y
		治療不成功時	D168D/V	L31M+Y93H
11	再燃	baseline	none	none
		治療不成功時	D168V	L31F

例に Y56 変異との重複変異を認めた。NS5A 領域については、投与開始前では Y93 変異を 8 例に認め、3 例は変異を認めなかったが、治療不成功時には、11 例中 10 例で Y93 変異の単独または Y93 変異を含む重複変異が存在し、残る 1 例では L31 単独変異を認めた。なお、前述の通り、レブリコンの系において、NS3 領域における D168A/V と Y56H の重複変異、ならびに NS5A 領域にお

る Y93H と L28M、R30Q、L31M、P58S の重複変異では、D168 単独変異や Y93H 単独変異に比し高度の耐性を有することが示されている。

【Recommendation】

- オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の 12 週間投与における効果は、NS5A 領域に Y93 変異があると低下する。治療不成功例では多重・多剤耐性変異ウイルスが高頻度に出現する。
- このような多重・多剤耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療前に NS5A 領域の Y93 変異を測定し、変異が存在しないことを確認することが推奨される。

5. 慢性肝炎に対する治療戦略

5-1. ゲノタイプ 1 型

5-1-1. 基本的治療方針

ゲノタイプ 1 型症例に対して現在一般臨床で使用できるのは、IFN をベースとした抗ウイルス療法 (IFN-based antiviral therapy) である Peg-IFN(IFN)±リバビリン±プロテアーゼ阻害剤 (シメプレビル、バニプレビル、テラプレビル)、ならびに IFN フリーの DAAs combination (IFN-free antiviral therapy) であるダクラタスビル/アスナプレビル併用、ソホスブビル/レジパスビル併用、およびオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用である。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、肝庇護療法 (SNMC、UDCA) や Peg-IFN (IFN) 少量投与を行う。また、ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染の治療は、1 型に準じた治療をおこなう。

なお、本ガイドラインでは、既治療例であっても、前回治療でリバビリンが使用されず Peg-IFN(IFN)単独治療が行われた症例は、前回治療成績が効果予測因子とならないため、既治療ではなく初回治療として扱う。

5-1-1-1. IFN-based antiviral therapy

2004 年、わが国において Peg-IFN+リバビリン併用療法が使用可能となり、Peg-IFN にリバビリンを併用することで治療効果は向上したが、貧血などの副作用が加わった。その後、治療への反応性に合わせて治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー (response-guided therapy) を中心に、個々の患者における治療の最適化が図られるようになった。2011 年にはわが国で初めての DAA 製剤 (第1世代プロテアーゼ阻害剤) であるテラプレビルと Peg-IFN+リバビリンとの 3 剤併用療法が使用可能となった。Peg-IFN+リバビリンにテラプレビルを併用することで治療期間が 48 週 (72 週) から 24 週に短縮され、副作用の問題はあるものの、治療効果は明らかに向上した。そして、2013 年 11 月には、第2世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル²¹⁻²³ がゲノタイプ 1 型に対して保険認可された。シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法は、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法に比し、治療期間は 24 週と同じであるが、1 日 1 回の内服であること、わが国の初回治療例に対する臨床試験 (DRAGON 試験¹⁰⁸、CONCERTO-1 試験²¹、CONCERTO-4 試験²³) での SVR が 80～

90%と高率であったこと、また副作用面においてもプラセボ群の Peg-IFN+リバビリンとほぼ同等であった。さらに、2014 年 9 月には、同じく第2世代プロテアーゼ阻害剤であるバニプレビルがゲノタイプ 1 型症例に対して保険認可された。わが国におけるバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の初回治療例に対する臨床試験での SVR は 83.7%と高率であり、また副作用についてもプラセボ群の Peg-IFN+リバビリンとほぼ同等であった。以上より、現在、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が IFN-based therapy の第一選択となっている。

5-1-1-2. IFN-free antiviral therapy

2014 年 7 月、はじめての IFN フリーDAAs combination であるダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が保険認可となった。当初、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、IFN 不適格・不耐用例ならびに IFN 無効例のみの保険適用であったが、2015 年 3 月より、初回治療例、前治療再燃例に対しても保険適用が追加承認された。これにより、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は、ゲノタイプ 1 型の全ての慢性肝炎と代償性肝硬変に使用可能となった。わが国におけるダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の初回治療例に対する臨床試験での SVR は 89.1%であり、IFN が使用できない IFN 不適格・不耐用例における SVR も 87.4%と高率であった。

ただし、DAAs combination 治療で著効が得られなかった場合、高率に多剤耐性変異を獲得する。したがって、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を検討する場合には、治療前にダクラタスビル耐性に関係する HCV NS5A 領域(Y93/L31)遺伝子多型(変異)がないことを確認することが重要である。実際に、前治療無効例、IFN 不適格・不耐用例に対する第3相臨床試験全体におけるダクラタスビル/アスナプレビル併用の著効率は 85%(188/222)であったが、Y93H 耐性変異がある場合(14%を占める)の著効率は 43%(13/30)と、変異がない場合の 91%(168/184)に比し低率であった²⁴。L31M/V 耐性変異は、低頻度(3.7%)であったが、変異がある場合の著効率は 25%(2/8)と、やはり変異がない場合の 87%(179/206)に比し低率であった²⁴(図 13A、B)。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の非著効例において獲得された多剤耐性変異は、治療後も 1 年以上存続することが報告されている¹³¹。したがって、現時点で保険適用はないものの、ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力、Y93/L31 変異を測定し、変異があれば、原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用は選択肢としない。一方、アスナプレビル耐性に関係する遺伝子多型はシメプレビルと同じ HCV NS3 領域(D168)であるが、ゲノタイプ 1 型 HCV の 1%未満にしか存在せず、DAA 初回治療例では、治療前に測定する意義は少ない。ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例において惹起された D168 変異ウイルスは治療終了後徐々に減少し、約 1 年後には多くの症例で検出感度以下(ダイレクトシーケンス法)となることが報告されている。また、後述の通り、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の非著効例では、D168 変異ウイルスが残存する可能性があるため、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の導入は、原則として推奨されない(4-2-2-1. プロテアーゼ阻害剤治療歴のある症例の再治療の項参

照)。

2015 年 6 月、第 2 世代の IFN フリーの DAAs combination であるソホスブビル/レジパスビル併用療法が保険認可となった。本邦における第 3 相試験では、未治療および既治療のゲノタイプ 1 型 C 型肝炎(未治療 166 例、既治療 175 例、代償性肝硬変 76 例を含む)に対し、ソホスブビル/レジパスビル 12 週投与群とソホスブビル/レジパスビルとリバビリンの併用 12 週投与群に無作為割り付けが行われ、著効率はそれぞれ未治療例で 100%(83/83)、96%(80/83)、既治療例で 100%(88/88)、100%(87/87)であった。副作用についてもいずれも軽微なものであったことから、ソホスブビル/レジパスビル併用療法は、ゲノタイプ 1 型に対する第一選択である。ただし、ソホスブビルは主に腎臓で代謝されることから、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投与は禁忌である¹³⁸。また、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法と同様、非代償性肝硬変に対しては、安全性が確認されていないことから、投与すべきではない。なお、ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染の場合には、ゲノタイプ 2 型に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法の著効率が 96%(25/26)であったと報告されている¹⁴⁹ ことから、ゲノタイプ 1 型に準じたソホスブビル/レジパスビル併用療法が推奨される。

さらに 2015 年 9 月には新たな IFN フリー製剤であるオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法が保険認可となった。本邦で行われた第 3 相試験では、ゲノタイプ 1b の慢性肝炎(非肝硬変)または Child-Pugh 分類 grade 6 以下の代償性肝硬変症例を対象とし、非肝硬変症例 (321 例) ではオムビタスビル 25mg、パリタプレビル 150mg、リトナビル 100mg の 12 週間投与を行う群 (215 例) とプラセボを 12 週間投与後に実薬を 12 週間投与する群 (106 例) に分ける二重盲検試験、代償性肝硬変症例 (42 例) は非盲検で実薬 12 週間投与が行われた。その結果、SVR12 は非肝硬変症例の実薬群で 94.9% (204/215)、プラセボ→実薬群で 98.1% (104/106)、代償性肝硬変症例で 90.5% (38/42) であった (図 19)。この結果から、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法もソホスブビル/レジパスビル併用療法と並び、ゲノタイプ 1b の慢性肝炎に対する第一選択と位置づけられる。

ただし、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法を行うにあたり、特に注意を要する点が 4 点存在する。まず、本療法のゲノタイプ 1a に対する有効性は確認されていない。海外で実施された臨床試験では、ゲノタイプ 1a の未治療 C 型慢性肝炎患者に対するオムビタスビル (25mg) /パリタプレビル (200mg) /リトナビル (100mg) 12 週投与における SVR12 は 62.5% (5/8 例) であった。第二に、本療法はダクラタスビル/アスナプレビル併用療法同様 NS5A 領域に変異が存在すると有効率が低下する。国内第 3 相試験において、Y93 変異が存在しない場合の SVR12 は 99.0% であるが、存在する場合には 83.0% であった。ちなみに同試験からは、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法では治療効果に影響する L31 変異は、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の場合治療効果に影響は与えないことが明らかになっている。第三に、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配合されているリトナビルは強力な CYP3A4 阻害作用

を有しており、カルシウム拮抗剤が併用されている場合その血中濃度が上昇する可能性がある。第3相試験ではオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠の服薬開始2日目に血圧低下・浮腫をきたして入院を必要とした症例がみられ、また血圧低下は確認されていないものの、無尿、肺水腫といった重篤な事象が発現しており、この3例ともカルシウム拮抗剤が併用されていた。最後に、欧米において、もともと進行した肝硬変を有している症例へのヴィキラ・パック（オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠およびダサブビル併用）使用により肝不全など重篤な肝障害が頻発したことから、本邦でもChild-Pugh BおよびC症例へのオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠投与は禁忌とされている。

以上を踏まえ、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法も、NS5A領域遺伝子多型を測定しY93変異が存在しないことを確認した上であれば良好な成績が期待できることから、ソホスブビル/レジパスビル併用療法と並んでゲノタイプ1型(1b)に対する第一選択として推奨される。

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型に対する第一選択剤は、ソホスブビル/レジパスビル併用療法(ただし重度の腎障害がない場合)、あるいはオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(ただしY93変異がない場合)である。
- Y93/L31変異がない場合、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。
- ゲノタイプ1型に対するIFN-based therapyでは、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法が選択肢となる。
- 抗ウイルス治療を行わない場合、ALTが異常値であれば、肝庇護療法(SNMC、UDCA)やPeg-IFN(IFN)少量投与を行う。
- ゲノタイプ1型と2型の混合感染の治療は、1型に準じた治療をおこなう。

5-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択(図20)

ゲノタイプ1型の初回治療例で、重度の腎障害がない症例であればソホスブビル/レジパスビル併用療法、Y93変異のない症例であればオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法が第一選択である。Y93/L31変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。一方、IFN-based therapyでは、ゲノタイプ1型高ウイルス量症例に対しては、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が選択肢となるが、これらのSVR率は、IL28BSNP遺伝子多型により差があることがわかっている。即ち、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の初回治療例に対する国内第3相試験(CONCERTO-1)では、IL28B遺伝子多型別の著効率は、major allele(TT)で94%、minor allele(TG/GG)で71%であり、バニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法では、major allele(CC)で92%、minor allele(CT/TT)で68%であった。したがって、ゲノタイプ1型高ウイルス量症例に対するシメプ

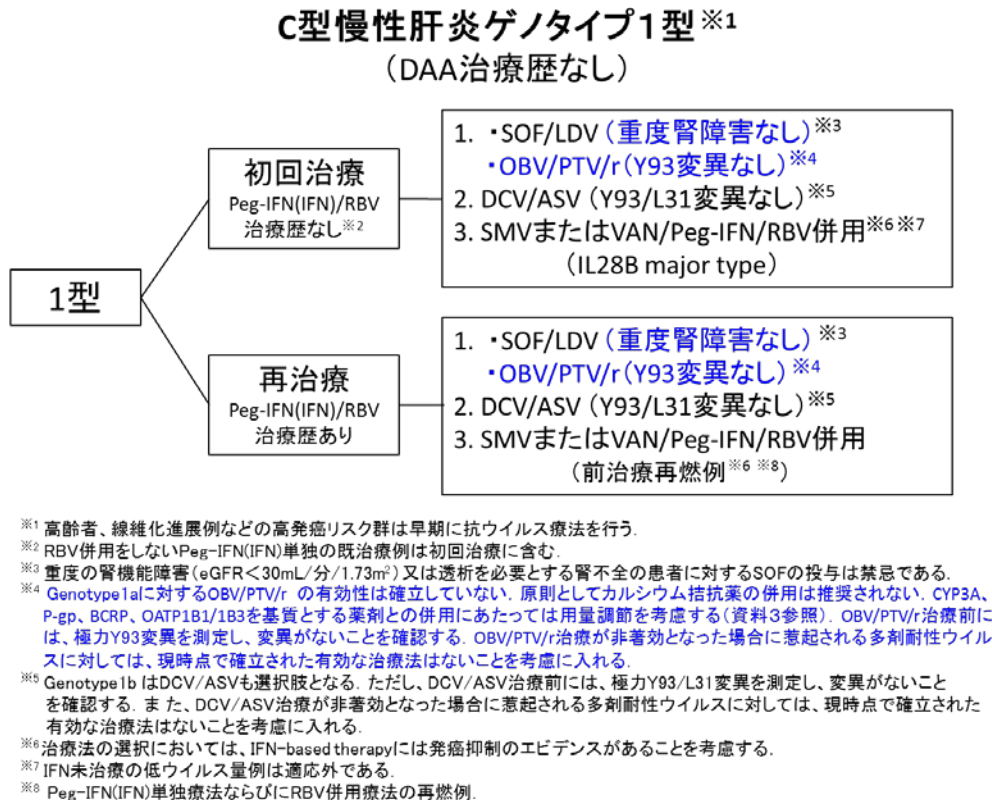
レビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法は、IL28B 遺伝子多型の major allele を有する症例に対して推奨される。

なおゲノタイプ1型・低ウイルス量症例では、ソホスブビル/レジパスビル併用療法、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ならびにダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は保険認可されているが、IFN-based therapy としてはシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の保険適用はなく、Peg-IFN(IFN)単独療法のみが使用可能である。

【Recommendation】

- ゲノタイプ1型の初回治療例では、ウイルス量の多寡にかかわらず、重度の腎障害がない症例のソホスブビル/レジパスビル併用療法、Y93 変異のない症例のオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は、いずれも第一選択となる。
- Y93/L31 変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。
- ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の初回治療には、シメプレビルまたはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が選択肢となり、いずれも IL28B 遺伝子多型の major allele を有する症例に対して推奨される。
- ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例に対する IFN-based therapy としては Peg-IFN(IFN)単独療法のみが使用可能である。

図20 ゲノタイプ1型(DAA 治療歴なし)
治療フローチャート



5-1-3. 再治療における治療効果予測

IFN/Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対するIFN-based therapyによる再治療の効果は、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる¹⁵⁰⁻¹⁵²。IFN/Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例における前治療への反応性は、“relapse”(HCV RNAが治療中いったん陰性化したのが治療終了後に再出現)ならびに“non-response(無効)”(治療中にHCV RNAの陰性化なし)に大別される。さらに、“non-response(無効)”は、ほとんど反応のなかった“null response”(治療開始12週時のHCV RNA量の減少が2 log未満)と、“partial response”(治療中HCV RNAは陰性化しなかったが、治療開始12週時のHCV RNA量の減少が2 log以上)に分けられる¹⁰³。なお、リバビリンを使用しなかった既往治療例、すなわちIFNならびにPeg-IFN単独療法の既往治療例に対するリバビリン併用療法による再治療では、前治療への反応性は強い効果予測因子とならないため、原則として、初回治療の方針に従う。また、前治療歴が不明の場合も初回治療の方針に準じた治療を行う。

Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する同療法の再治療では、前治療がnull responseでないことが必要条件であり、主に前治療で48週間の標準投与を受けた症例に対して、72週間の延長投与を行うことにより治療効果が向上した¹⁵⁰。また、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用

による再治療においても、前治療効果は、非常に重要な治療効果予測因子であることが欧米の REALIZE 試験で示されている¹⁰²。これは、Peg-IFN+リバビリン併用療法既治療のゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対して、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法 48 週投与を行った臨床試験であるが、前治療効果が同じであれば、IL28B SNP(rs12980275)がメジャーアレル(CC)でもマイナーアレル(CT または TT)でも SVR 率はほぼ同等であったことが報告されている¹⁵³。

一方、本邦のシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法による既治療例に対する第 3 相試験 (CONCERTO-2/3 試験²²)でも、relapser、non-responder に対する SVR 率はそれぞれ 90%(44/49)、51%(27/53)であった。さらに、Peg-IFN α -2b を用いた CONCERTO-4 試験²³でも前治療 relapser の SVR 率は 97%(28/29)、non-responder で 38%(10/26)であり、Peg-IFN α -2a を用いたシメプレビル 3 剤併用療法(CONCERTO-2/3 試験²²)の結果とほぼ同等であった(図 6、7)。このように、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法においても、前治療効果は、現時点で最も重要な SVR に関与する因子である。また、バニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法での国内第 3 相試験では、バニプレビル投与期間が relapser に対して 12 週、non-responder に対して 24 週と異なるために単純な比較はできないが、各々の SVR 率は、92.0%(23/25)、61.9%(26/42)であった。

一方、IFN フリーの DAAs combination による再治療効果は、IFN 単独あるいは IFN+リバビリン併用療法施行時の治療反応性とは無関係である。本邦のダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の第 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±リバビリン併用療法の国内第 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も 100%(87/87)であった。さらに、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法でも、国内第3相試験において既治療例に対する SVR12 は実薬群で 96.1%(73/76)、プラセボ→実薬群で 97.4%(37/38)であった¹⁴⁶。

【Recommendation】

- Peg-IFN(IFN)+リバビリン併用療法の非著効例に対する IFN-based therapy による再治療の効果は、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる。
- IFN フリーの DAAs combination による再治療効果は、IFN 単独あるいは IFN+リバビリン併用療法施行時の治療反応性とは無関係である。既治療例に対する臨床試験でのソホスブビル/レジパスビル併用療法の SVR は 100%、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の SVR は 96～97%であった。

5-1-4. 再治療における抗ウイルス療法の選択(図 20)

再治療例においても初回治療の場合と同様の治療方針となる。即ち、ゲノタイプ 1 型の再治療例では、**重度の腎障害がない症例のソホスブビル/レジパスビル併用療法、Y93 変異のない症例のオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は、いずれも第一選択となる。**

オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用を選択する場合には、極力、オムビタスビル耐性に

関係する HCV NS5A 領域 Y93 遺伝子多型(変異)を測定し、Y93 変異があれば原則として選択肢としない。また、同様にダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力、Y93 遺伝子多型(変異)に加えて L31 遺伝子多型(変異)も測定する。Y93/L31 変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。アスナプレビル耐性に関係する HCV NS3 領域(D168)遺伝子多型(変異)はシメプレビルやバニプレビルとの交差耐性を有するが、プロテアーゼ阻害剤治療歴のない症例ではゲノタイプ 1 型 HCV の 1%未満であるため、臨床的意義は少ない。しかし、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の非著効例では、D168 変異ウイルスが残存する可能性があるため、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法ならびにオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は推奨されず、ソホスブビル/レジパスビル併用療法が推奨される。

一方、IFN-based therapy では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法が選択肢となるが、前述の通り、これらの SVR 率は前治療時の反応性により大きな差があり、前治療無効例では SVR 率が 5～6 割であるのに対し、前治療再燃例では約 9 割と高い。このため、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法は、前治療再燃例に対して推奨される。

5-1-4-1. DAA を含む治療歴のない症例の再治療

5-1-4-1-1. 前治療再燃例・無効例

IFN-free therapy であるソホスブビル/レジパスビル併用療法、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ならびにダクラタスビル/アスナプレビル併用療法では、前治療効果は著効率に関係しない。このため、初回治療例と同様、重度の腎障害がない症例のソホスブビル/レジパスビル併用療法、Y93 変異のない症例のオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は、いずれも第一選択となる。また、Y93/L31 変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。Y93 変異がある場合にはオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の著効率は約 8 割強、また Y93/L31 変異がある場合にはダクラタスビル/アスナプレビル治療による著効率は約 4 割にとどまることから、いずれも推奨されない。

一方、IFN-based therapy であるシメプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では、前治療効果が治療効果の予測因子となる。即ち、前治療再燃例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の著効率は約 9 割と高率であり治療選択肢となるが、前治療無効例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用の著効率が 40～50%、バニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用で約 60%にとどまるため、前治療無効例に対しては、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法は推奨されない。また、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかった場合、NS3 耐性ウイ

ルスを惹起するリスクが高いことを考慮に入れておく必要がある。

なお、リバビリン不使用の Peg-IFN(IFN) 単独治療による無効例の場合、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法により初回治療例同様の良好な治療効果が得られる可能性が高いため、IFN-based therapy を施行する場合は、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法またはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが望ましい。

5-1-4-1-2. IFN (+リバビリン)治療・副作用中止例

以前施行した IFN(+リバビリン)治療が副作用のため中止となった症例では、これまで専ら肝底護療法が行われてきたが、IFN-free therapy であり、リバビリンも使用しない DAAs combination であるソホスブビル/レジパスビル併用療法が使用可能となり、**重度の腎機能障害のない症例**に推奨される。**初回治療と同様治療前に極力 Y93 変異を測定し、変異がなければオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法も使用可能であり、同じく推奨される。**ダクラタスビル/アスナプレビル併用による抗ウイルス療法も選択肢であるが、初回治療と同様治療前に極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がある場合には原則としてダクラタスビル/アスナプレビル治療は行わない。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 1 型の再治療例では、**重度の腎障害がない症例のソホスブビル/レジパスビル併用療法、Y93 変異のない症例のオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は、いずれも第一選択となる。**
- Y93/L31 変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となる。
- 前治療再燃例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法も選択肢となる。前治療無効例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法ならびにバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法は推奨されない。
- シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかった場合、NS3 耐性ウイルスを惹起するリスクが高いことを考慮に入れる。
- IFN (Peg-IFN) 単独治療の無効例では、シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいはバニプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことも可能である。
- IFN(+リバビリン)治療が副作用で中止となった症例に対してもソホスブビル/レジパスビル併用療法**(ただし重度の腎障害がない場合)**、あるいは**オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(ただし Y93 変異がない場合)**が推奨される。Y93/L31 変異のない症例に対してはダクラタスビル/アスナプレビル併用による抗ウイルス療法も可能である。
- 抗ウイルス治療を行わない場合に、ALT が異常値であれば、肝底護療法 (SNMC、UDCA) や Peg-IFN (IFN)少量投与を行う。

5-1-4-2. DAA を含む治療歴のある症例の再治療

5-1-4-2-1. DAA を含む IFN 治療歴のある症例の再治療 (図 21)

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 剤併用療法の非著効例がこれにあたる。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、プロテアーゼ阻害剤を含まないソホスブビル/レジパスビル併用療法が推奨される。

シメプレビルあるいはバニプレビル併用療法の非著効例で誘導された 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療法およびオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法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・海外臨床試験におけるプロテアーゼ阻害剤治療歴のない症例の検討から、D168 変異をもつ症例では同療法の著効率が低いことが想定されるため^{126, 130}、現時点では、シメプレビルあるいはバニプレビル併用療法後のダクラタスビル/アスナプレビル併用療法ないしオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法による再治療は、原則として推奨されない。同様に、シメプレビル併用療法後のバニプレビル併用療法、バニプレビル併用療法後のシメプレビル併用療法による再治療についても、D168 変異の影響についてのエビデンスがないことから、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剤であるテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する第2世代プロテアーゼ阻害剤を含む抗ウイルス療法(シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法、バニプレビル併用療法、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法ならびにオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法)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。

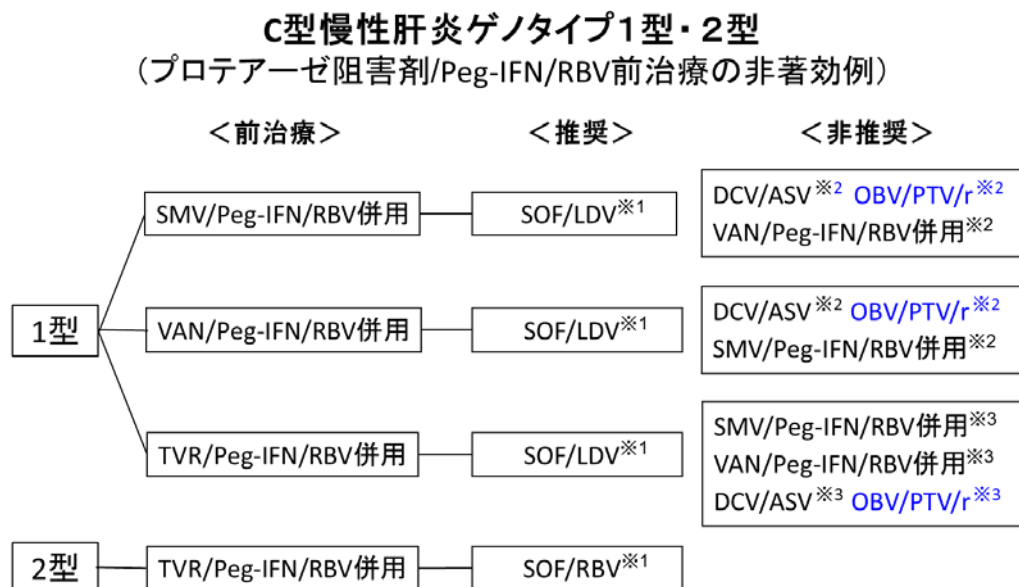
【Recommendation】

- 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 剤併用療法の非著効例に対する再治療には、ソホスブビル/レジパスビル併用療法が推奨される。
- D168 変異ウイルスは、シメプレビル、バニプレビル、アスナプレビル、パリタプレビルのいずれに対しても交叉耐性を有する。
- シメプレビルあるいはバニプレビル併用療法の非著効例では、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療法後のダクラタスビル/アスナプレビル併用療法ないしオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の導入は、原則として推奨されない。
- シメプレビル併用療法後のバニプレビル併用療法、バニプレビル併用療法後のシメプレビル併用療法は、原則として推奨されない。
- テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する第2世代プロテアーゼ阻害剤を含む抗ウイルス療法(シメプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法、バニプレビル併用療法、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法ならびにオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビ

ル併用療法)による再治療についても、現時点でエビデンスがなく、推奨されない。

図21 ゲノタイプ1型・2型(プロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN/RBV 前治療の非著効例)

治療フローチャート



※1 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。

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

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

5-1-4-2-2. DAA 併用による IFN フリー治療歴のある症例の再治療(図 22)

ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例で、既に Y93/L31 変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。具体的には、IFN 投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならない IFN-based therapy を行い、IFN が使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。

ソホスブビル/レジパスビル併用療法を選択する場合、Y93/L31 変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくとも L31・Y93 多重変異がないことを確認する。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法により誘導された L31・Y93 多重変異をもつ症例ではソホスブビル/レジパスビル併用療法の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してソホスブビル/レジパスビル併用療法を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

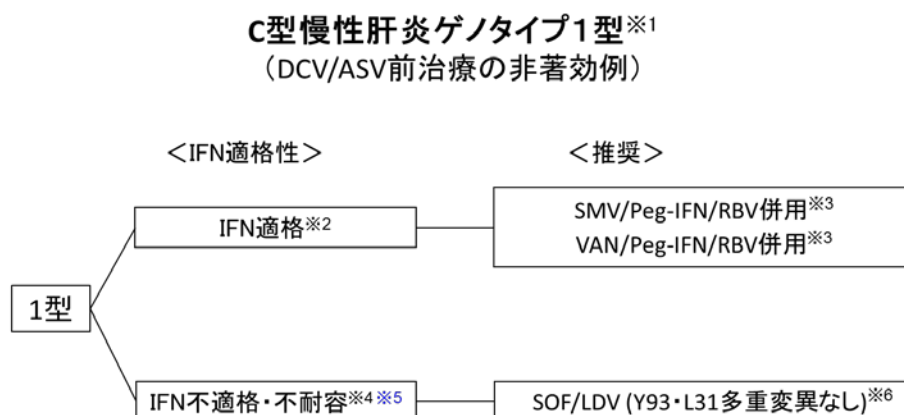
なお、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は Y93 変異が存在する場合有効率が低下するため、ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例に対しては推奨されない。

【Recommendation】

- ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例で、既に Y93/L31 変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の治療方針は肝臓専門医あるいはウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。
- 具体的には、IFN 投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならない IFN-based therapy を行い、IFN が使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。

図22 ゲノタイプ 1 型 (DCV/ASV 前治療の不成功例)

治療フローチャート



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

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

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

※4 IFNが使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。

※5 DCV/ASV治療と同部位に変異が惹起される可能性があるOBV/PTV/r治療は推奨されない。

※6 SOF/LDV治療を選択する場合には、Y93/L31変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくともL31・Y93多重変異がないことを確認する。DCV/ASV治療により誘導されたL31・Y93多重変異をもつ症例ではSOF/LDV治療の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発症リスクならびに変異例に対してSOF/LDV治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

5-2. ゲノタイプ2型

5-2-1. 初回治療(図 23)

2015 年 3 月、ゲノタイプ2型に対して、NS5B polymerase 阻害剤(核酸型)であるソホスブビルとリバビリンとの併用療法が製造承認された。本邦における第3相臨床試験では、初回治療のゲノタイプ2型C型肝炎患者90例に対してソホスブビル(400mg/日)/リバビリン12週投与が行われ、副作用

による中止例はなく 98%の SVR 率が得られており、同療法はゲノタイプ 2 型初回治療の第一選択剤である。リバビリン製剤としてはコペガス・レベトールいずれの使用も承認されている。

なお IFN-based therapy では、高ウイルス量であれば Peg-IFN+リバビリン併用療法、低ウイルス量であれば Peg-IFN(IFN)単独療法も選択肢である^{84, 154}。HCV RNA 量が 1,000 KIU/ml (6.0 LogIU/ml) 未満であれば Peg-IFN 単独療法でも治癒が期待できる。特に HCV RNA が 4〜8 週で陰性化した場合、80%以上の症例で SVR が得られる¹⁵⁵。

なお、ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染の治療は、1 型に準じた治療をおこなう。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 2 型症例の初回治療の第一選択剤は、ソホスブビル/リバビリン併用療法である。
- ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量症例の初回治療には、Peg-IFN+リバビリン併用療法、ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量症例の初回治療には、Peg-IFN(IFN)単独療法も選択肢となる。
- ゲノタイプ 1 型と 2 型の混合感染の治療は、1 型に準じた治療をおこなう。

5-2-2. 再治療 (図 21・図 23)

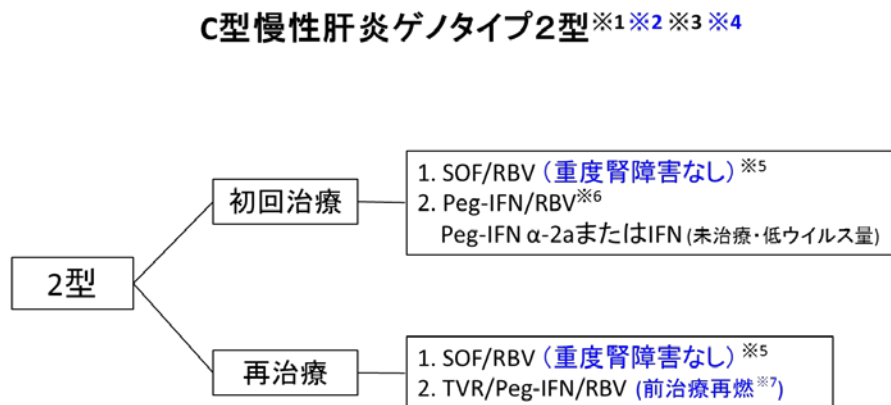
前述の通り、2015 年 3 月、ゲノタイプ 2 型に対してソホスブビル/リバビリン併用療法が製造承認された。本邦における第 3 相臨床試験では、既治療のゲノタイプ 2 型 C 型肝炎患者 63 例に対してソホスブビル(400mg/日)/リバビリン 12 週投与が行われ、95%(60/63)の SVR 率であった¹³⁷。今後、ゲノタイプ 2 型の既治療例に対してもソホスブビル/リバビリン併用療法が第一選択となる。前治療がテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の場合にもソホスブビル/リバビリン併用療法が推奨される。

なお、ゲノタイプ 2 型・再治療例に対してはテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法も使用可能であるが、国内第 3 相試験における SVR 率は、前治療再燃例では 88%と高率であるものの、無効例では 50%と低率であるため、前治療無効例では推奨されない。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 2 型症例の再治療の第一選択剤は、ソホスブビル・リバビリン併用療法である。
- 前治療がテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の場合にもソホスブビル/リバビリン併用療法が推奨される。
- ゲノタイプ 2 型の再燃例では、テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法も使用可能である。

図23 ゲノタイプ2型
治療フローチャート



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

※2 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。

※3 RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。

※4 1型と2型の混合感染の治療は、1型に準じてSOF/LDVで治療する

※5 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。

※6 IFN未治療・高ウイルス量の保険適応は、Peg-IFN α-2b/RBVのみである。

※7 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

5-3. ALT 正常例への対応

Peg-IFN+リバビリン併用療法を施行した治療開始時 ALT 正常 C 型慢性肝炎 809 例(M/F:269/540 例、平均年齢:57±11 歳、ゲノタイプ 1 型/2 型:550/247 例、平均観察期間 36.2±16.5 か月)における肝発癌の検討では、血小板 15 万/ μ l 以上の群(n=586)では、治療効果によって発癌率に有意な差はなく、無効例であっても 3 年の発癌率は 1.5%であったが、血小板 15 万/ μ l 未満の群(n=323)では無効例で 3 年の累積発癌率は 10.1%と高値であったのに対し、著効例、再燃例では 3 年までの発癌はなく、Peg-IFN+リバビリン併用療法によって有意に発癌が抑制されたと報告されている(p<0.001)¹⁵⁶。また、ALT 正常例と ALT 上昇例との間では Peg-IFN+リバビリン併用療法の効果は同等である^{157, 158}。

したがって ALT 30 U/l 以内の症例でも、血小板数 15 万/ μ l 未満であれば抗ウイルス療法に良い適応となる。一方、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、すぐに抗ウイルス療法を施行せずに経過観察してもよい。しかし経過中に ALT が上昇する可能性もあり、現時点で患者に抗ウイルス療法に対する強い希望がある場合には治療適応となる。なお、現在のところ ALT 正常例でのエビデンスがあるのは主として Peg-IFN+リバビリン併用療法であるが、DAA+Peg-IFN+リバビリン併用療法あるいは DAA combination による IFN フリー治療においても、同様の治療効果が期待できるものと考えられる。

【Recommendation】

- ALT 正常例 (ALT 30 U/l 以内) に対する抗ウイルス療法は、ALT 上昇例と同様に施行することが可能である。特に血小板数 15 万/ μ l 未満の例では積極的な治療が望ましい。

6. 肝硬変に対する治療戦略

6-1. 代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療

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療法の必要性が高い。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、近年 C 型慢性肝炎の治療効果の向上に寄与した DAA であるテラプレビル・シメプレビル・バニプレビルはいずれも肝硬変に対する保険適用がなく、肝硬変に対する抗ウイルス療法はこれまで Peg-IFN+リバビリン併用療法のみであった。また、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^{79, 80}、肝硬変症例における HCV 排除は困難であった。

一方、2014 年 7 月にダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、2015 年 6 月にソホスブビル/レジパスビル併用療法、2015 年 9 月にオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法がそれぞれゲノタイプ 1 型の代償性肝硬変に承認され、また 2015 年 3 月にソホスブビル/リバビリン併用療法がゲノタイプ 2 型の代償性肝硬変に承認されたことから、肝硬変患者においても IFN フリーの DAA による HCV 排除が可能となった。ソホスブビル/レジパスビル併用療法およびオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法は、ゲノタイプ 1 型の代償性肝硬変に対する第一選択となる。ただし、ソホスブビル/レジパスビル併用療法は重度の腎機能障害や透析症例では禁忌である。また、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法はゲノタイプ 1a に対する有効性が低下する。さらに NS5A 領域 Y93 変異が存在する症例では有効率が低下するため、Y93 変異が存在しないことを確認する必要がある。さらに Child-Pugh 分類 grade B または C の症例に対する投与は禁忌である。ゲノタイプ 1b であり、Y93/L31 変異がないことを確認した上であれば、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢である。しかし、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法を行う際には、予期しない肝機能異常が生じる可能性を念頭に入れる必要があり、また、Child-Pugh 分類 grade B の症例に対する投与は禁忌である。また、ゲノタイプ 2 型の代償性肝硬変にはソホスブビル/リバビリン併用療法が推奨される。

一方、肝硬変症例に対してテラプレビル・シメプレビル・バニプレビルによる IFN-based therapy を行うべきではない。

【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 フリーの DAA による抗ウイルス治療を行う。
- 肝硬変症例に対してテラプレビル・シメプレビル・パニプレビルによる IFN-based therapy を行うべきではない。

6-1-1. Peg-IFN+リバビリン併用療法

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療法が、ウイルス量やゲノタイプにかかわらず保険適用となっている。国内臨床試験における C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週+リバビリン併用療法 48 週の治療成績は、1 型高ウイルス量で 22%(15/69)、1 型高ウイルス量以外で 79% (26/33) の SVR 率であり、1 型高ウイルス量以外で高い有効性が示されている。また、Peg-IFN α -2a の 90 μ g と 180 μ g の 2 用量とリバビリン併用療法 48 週の治療成績では、90 μ g 群で 28% (17/61)、180 μ g 群で 27% (17/63) の SVR 率であり、両群間に差はみられない¹⁵⁹。90 μ g 群では、ゲノタイプ 1 型で 21% (10/48)、2 型で 50% (6/12) の SVR 率であり、2 型に対する有効性が高い。

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。

【Recommendation】

- C 型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/週であり、Peg-IFN α -2a は 90 μ g/週である。
- 国内臨床試験における C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週+リバビリン併用療法 48 週の治療成績は、1 型高ウイルス量で 22%(15/69)、1 型高ウイルス量以外で 79% (26/33) の SVR 率であり、1 型高ウイルス量以外で高い有効性が示されている。
- 国内臨床試験における C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2a 90 μ g+リバビリン併用療法 48 週の治療成績は、ゲノタイプ 1 型で 21% (10/48)、2 型で 50% (6/12) の SVR 率であり、2 型に対する有効性が高い。

6-1-2. ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法

ダクラタスビルは NS5A 阻害剤、アスナプレビルは NS3-4A 領域を標的としたプロテアーゼ阻害剤である。ダクラタスビルは 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与、アスナプレビルは 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与され、2 剤併用によって 24 週間投与される。代償性肝硬変例でも投与量の減量は不要である。

IFN 不適格・不耐容例、前治療無効群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 を含む治療法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(+RBV)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。

ただし、国内第 3 相試験で対象となっているのは代償性肝硬変のみであり、非代償性肝硬変症例はダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用となっておらず、安全性も確認されていない。Child-Pugh 分類 grade B または C の症例に対する投与も禁忌である。

【Recommendation】

- IFN 不適格・不耐容例、前治療無効群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 相試験における代償性肝硬変症例の SVR 率は 90.9%(20/22)であった。
- 有効性・安全性ともに代償性肝硬変とそれ以外の症例との間に有意な差異はみられない。
- 非代償性肝硬変症例に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法には保険適用がなく、安全性も確認されていない。
- Child-Pugh 分類 grade B または C の症例に対する投与も禁忌である。

6-1-3. ソホスブビル/レジパスビル配合剤

欧米の臨床試験(ELECTRON、LONESTAR、ION-1、ION-2、ION-3、GS-US-334-0113、SIRIUS)において、ゲノタイプ 1 型 C 型代償性肝硬変 513 例にソホスブビル/レジパスビル±リバビリン(12 週または 24 週)が投与された¹⁶⁰。この結果、SOF/LDV12 週投与では未治療の肝硬変では著効率が 96%であったのに対し、IFN 治療歴のある肝硬変では 90%と低率であった。一方、SIRIUS¹⁶¹は、Peg-IFN/リバビリンもしくはプロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN/リバビリンが無効であった代償性 C 型肝硬変 155 例に対して、ソホスブビル/レジパスビルとリバビリンの併用 12 週投与とソホスブビル/レジパスビル 24 週投与との無作為割り付け試験であるが、著効率はそれぞれ 96%、97%であった。このように、前治療無効の肝硬変に対しては、ソホスブビル/レジパスビル 24 週投与、もしくは長期投与が困難な症例ではソホスブビル/レジパスビルとリバビリンの併用 12 週投与が治療の選択肢となる可能性が示唆されている。

一方、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±リバビリン(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)、リバビリン併用群で 92%(11/12)であり、既治療例では、いずれも 100%(28/28)、100%(23/23)であった。また、ソホスブビル/レジパスビル併用では、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(12 週投与)が保険認可されている。なお、非代償性肝硬変症例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法には保険適用がなく、安全性も確認されていないため、使用すべきではない。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 1 型の C 型代償性肝硬変に対するソホスブビル/レジパスビル併用 12 週間の SVR 率は国内第 3 相試験では 100%であった。
- 有効性・安全性ともに代償性肝硬変とそれ以外の症例との間に有意な差異はみられない。
- 非代償性肝硬変症例に対するソホスブビル/レジパスビル併用療法には保険適用がなく、安全性も確認されていないため、使用すべきではない。

6-1-4. ソホスブビル/リバビリン併用療法

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¹³⁵。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¹³⁵。VALANCE 試験では肝硬変 9 例の SVR は 78%であった¹³⁶。国内第 3 相臨床試験では、肝硬変では全体の SVR12 は 94%(16/17)、初回治療では 100%(8/8)、既治療では 89%(8/9)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¹³⁷。

【Recommendation】

- ゲノタイプ 2 型の C 型代償性肝硬変に対するソホスブビル/リバビリン併用 12 週間の SVR 率は国内第 3 相試験では 94%(16/17)であった。
- 有効性・安全性ともに代償性肝硬変とそれ以外の症例との間に有意な差異はみられない。
- 非代償性肝硬変症例に対するソホスブビル/リバビリン併用療法には保険適用がなく、安全性も確認されていない。

6-1-5. オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法

オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の国内第3相臨床試験では、ゲノタイプ 1b、Child-Pugh スコア6以下の代償性肝硬変症例 42 例が対象となり、非盲検で実薬 12 週間投与が行われた。治療成績(SVR12)は 90.5%(38/42)であった(図 19)。非肝硬変症例同様、年齢、性別、治療開始時の HCV RNA 量、IL28B 遺伝子多型、過去のインターフェロン治療の有無などは治療効果に関係しなかった。

ただし、非代償性肝硬変症例に対する安全性は確認されていない。また、欧米において、もともと進行した肝硬変を有している症例へのヴィキラ・パック(オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠およびダサブビル併用)使用により肝不全など重篤な肝障害が頻発したことから、FDA は 2015 年 10 月、Child-Pugh 分類 grade B および C へのヴィキラ・パックの投与を禁忌(contraindicated)とする通達を出した。これに伴い、本邦でも Child-Pugh B および C 症例へのオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠投与は禁忌とされている¹⁴⁷。

【Recommendation】

- 国内第3相試験において、ゲノタイプ 1b 型の Child-Pugh スコア 6 以下の C 型代償性肝硬変に対するオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法の SVR 率は 90.5% (38/42) であった。
- 非代償性肝硬変、および Child-Pugh 分類 grade B または C の症例へのオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル配合錠投与は禁忌である。

6-1-6. 1 型・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択 (図 24)

代償性肝硬変は線維化が高度に進行しており、発癌リスクがきわめて高く、早期の抗ウイルス療法の導入が必要である。初回治療・既治療例とも、代償性肝硬変で保険認可されている Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法の治療効果が低いため、ソホスブビル/レジパスビル併用療法およびオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法が第一選択である。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/レジパスビル併用療法は禁忌である。また、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ではゲノタイプ 1a に対する有効性が低下する。さらに Y93 変異が存在しないことを確認する必要がある、加えて Child-Pugh 分類 grade B の症例に対する投与は禁忌である。ゲノタイプ 1b であればダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となるが、慢性肝炎同様、極力 Y93/L31 変異を治療前に測定し、変異があった場合にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は行わない。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も Child-Pugh 分類 grade B の症例に対する投与は禁忌である。

抗ウイルス療法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療法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療法、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 の少量維持療法は、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^{26, 61, 65}。しかし、全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・既治療例ともソホスブビル/レジパスビル併用療法およびオムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法が推奨される。
- 重度の腎障害がある症例、透析例ではソホスブビル/レジパスビル併用療法は禁忌である
- オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ではゲノタイプ 1a に対する有効性が低下する。さらに Y93 変異が存在しないことを確認する必要がある、加えて Child-Pugh 分類 grade B の症例に対する投与は禁忌である。
- ゲノタイプ 1b であればダクラタスビル/アスナプレビル併用療法も選択肢となるが、慢性肝炎同様、極力 Y93/L31 変異を治療前に測定し、変異があった場合にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法は行わない。Child-Pugh 分類 grade B の症例に対する投与は禁忌であ

る。

- 抗ウイルス療法ができない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法 (SNMC、UDCA) 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。

6-1-7. 2型・代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の選択 (図 24)

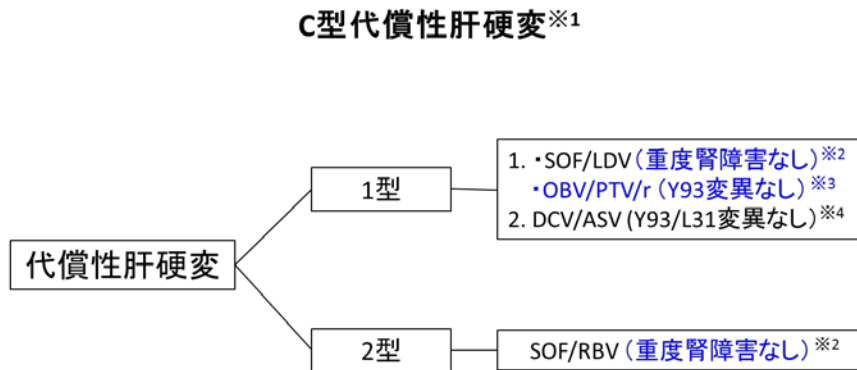
ゲノタイプ2型の代償性肝硬変では、Peg-IFN+リバビリン併用療法に加えてソホスブビル/リバビリン併用療法が適応承認となった。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の保険適用はない。IFN 不適格と判断される症例では、初回治療・既治療例ともソホスブビル/リバビリン併用療法が基本治療となる。一方、IFN 適格と判断される症例でも、Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法の治療効果はソホスブビル/リバビリン併用療法に比し低く、また副反応も多いことから、ソホスブビル/リバビリン併用療法が基本治療となる。ただし、治療法の選択においては、IFN-based therapy には発癌抑制のエビデンスがあることを考慮に入れる。

いずれの場合においても、抗ウイルス療法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、肝庇護療法 (SNMC、UDCA) 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、初回治療・既治療例ともソホスブビル/リバビリン併用療法が基本治療となる。
- 抗ウイルス療法でもウイルス排除が得られない場合、あるいは抗ウイルス療法の適応がない場合に、ALT が異常値であれば、肝庇護療法 (SNMC、UDCA) 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。

図24 ゲノタイプ1型・2型代償性肝硬変(初回治療・再治療)
治療フローチャート



※¹ Peg-IFN/RBV併用も選択肢となる。

※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 Genotype1aに対するOBV/PTV/rの有効性は確立していない。Child-Pugh分類grade Bに対する投与は禁忌である。原則としてカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r治療前には、極力Y93変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

※⁴ Genotype1bはDCV/ASVも選択肢となる。ただし、DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

6-2. 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療

非代償性肝硬変では、肝不全死のリスクが高く、適応例に対しては肝移植が最も有効な治療法となる。しかし、肝移植後のC型肝炎の再発により5年間に約30%はグラフトロスに陥るため、海外では移植前にHCVの排除または抑制を目指してIFN治療が行われている^{162, 163}。いくつかの臨床試験では、ゲノタイプ2型症例などに対してPeg-IFN(+リバビリン併用)療法の有効性が報告されている¹⁶⁴⁻¹⁶⁶。しかし、非代償性肝硬変では、治療中の血小板減少、貧血、感染症、肝代償不全の発現リスクが高く、高度の血球減少のため、治療中止に至ることが多い。また、Child-Pugh分類grade A/Bに対し、grade Cでは、治療に伴う重篤な感染症合併が報告されている¹⁶⁷。また、非代償性肝硬変に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、ソホスブビル/レジパスビル併用療法、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ならびにソホスブビル/リバビリン併用療法の安全性は確認されておらず、投与を行うべきではない。以上より、現時点で非代償性肝硬変に対して推奨される抗ウイルス治療はない。

【Recommendation】

- C型非代償性肝硬変では、IFN治療の有効性は低い。特にChild-Pugh分類grade Cでは、IFN治療の認容性は不良であり、血球減少および感染症などの重篤な副作用の発現がみられる。

- 非代償性肝硬変に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、ソホスブビル/レジパスビル併用療法、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法ならびにソホスブビル/リバビリン併用療法の安全性は確認されておらず、投与を行うべきではない。

6-3. 血小板減少例に対する治療

血小板減少例に対する抗ウイルス療法は、血小板減少の副作用のない DAAs による IFN フリーが中心となる。即ちゲノタイプ1型に対しては、ソホスブビル/レジパスビル併用療法(重度の腎障害がない場合)、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(Y93 変異がない場合)、ならびにダクラタスビル/アスナプレビル併用療法(Y93/L31 変異がない場合)、ゲノタイプ2型に対してはソホスブビル/リバビリン併用療法(重度の腎障害がない場合)が推奨される。

脾機能亢進症に伴う血小板減少が顕著な症例では、Peg-IFN またはリバビリン併用療法を導入することは困難である。脾摘術あるいは部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization; PSE)により、血小板数を増加させ、IFN 治療を導入する工夫がなされている¹⁶⁸⁻¹⁷⁰。わが国では、主に Child-Pugh A の肝硬変を対象に、脾臓摘出術あるいは PSE を行った後、Peg-IFN(+リバビリン併用)療法が導入されている。いずれの方法も、ほとんどの症例で治療後に血小板数の増加がみられ、治療成績ではゲノタイプ 2 型で高い SVR 率がみられている。しかし、脾臓摘出術あるいは PSE のいずれにおいても、重症感染症(overwhelming postsplenectomy infection; OPSI)、門脈血栓症、肝機能異常などの術後合併症が報告されている¹⁶⁹⁻¹⁷¹。海外では血小板数を増加させる経口薬として thrombopoietin-receptor agonist である eltrombopag が開発されている¹⁷²が、わが国ではまだ臨床に導入されていない。

【Recommendation】

- 血小板減少例では、ゲノタイプ1型に対しては、ソホスブビル/レジパスビル併用療法(重度の腎障害がない場合)、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法(Y93 変異がない場合)、ならびにダクラタスビル/アスナプレビル併用療法(Y93/L31 変異がない場合)、ゲノタイプ2型に対してはソホスブビル/リバビリン併用療法(重度の腎障害がない場合)が推奨される。

7. 肝庇護療法

肝庇護療法は HCV の排除を目的とするのではなく、肝炎を沈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法である。C 型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN 等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。肝庇護療法の中でも科学的に有用性が示されているのはウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid; UDCA)と強力ネオミノファーゲンシー(Stronger Neo-minophagen C; SNMC)である。

7-1. 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 mg～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¹⁷³。

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^{174, 175}。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¹⁷⁴。従って、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¹⁷⁶。

7-2. 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^{177, 178}。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^{179, 180}。また、SNMC の長期投与はコントロール群よりも有意に肝硬変症への進展を抑制していた¹⁸¹。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^{181, 182}。さらに IFN 療法が無効であった症例においても SNMC の投与で肝発癌が有意に低いと報告されている^{183, 184}。

7-3. 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療法

SNMC 単独と SNMC に UDCA を併用した併用療法との2群での無作為コントロール試験では、併用群で有意に ALT 値の改善率が高かった¹⁸⁵。このように併用療法は炎症の沈静化に有用である。

【Recommendation】

- C 型慢性肝炎に対する肝庇護療法として UDCA の内服・SNMC の注射、および両剤の併用療法が推奨される。

8. 瀉血療法

C 型慢性肝炎においては鉄代謝が重要な役割を演じている。鉄は体内ではヘモグロビンをはじめとした重要な蛋白構成成分として用いられる必須金属である。しかし鉄が過剰に存在すると細胞障害性の強いヒドロキシラジカルなどが生成され、酸化ストレスの原因となりうる。C 型慢性肝炎では鉄

過剰による酸化ストレスが病変の進展の一因となっているため、瀉血療法が補助的治療として考案された。また瀉血療法では鉄制限食を併用することも大切である。瀉血療法の適応は、肝庇護療法と同様で AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN 等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。

1994 年に C 型慢性肝炎症例で瀉血療法にて ALT 値の低下が認められることが日本から報告された¹⁸⁶。さらに国内の多施設で行われた3ヶ月間の randomized, controlled study で、瀉血療法の ALT 値改善効果が認められた¹⁸⁷。また瀉血療法によって ALT 値が50%以上低下する症例は80%、ALT 値が正常化する症例は40~70%と報告されている^{188, 189}。組織学的検討では、長期的な瀉血療法は組織の進展防止¹⁹⁰、さらに改善を認めたと報告されている¹⁹¹。さらに長期的な瀉血療法によって、有意に肝発癌が抑制されたと報告されている¹⁸⁸。

瀉血療法は、一般的には1回 200~400 ml を1~2 週おきに行い、フェリチン値を 20 ng/ml 以下まで低下させることを目標とする。ヘモグロビン値が 9~10 g/dl 以下になった場合は、瀉血を中止し造血能の回復を待つ。目標達成後は、フェリチン値、ヘモグロビン値を参考に、適宜瀉血療法を追加する。副作用は、迷走神経反射による徐脈、血圧低下が起こることがまれにある。

瀉血は UDCA または SNMC との併用で相加的な効果が認められる。UDCA と瀉血療法の併用では、UDCA 単独投与よりも ALT 値の低下が認められている¹⁹²。また SNMC との併用療法では、SNMC を投与する際に、少量の瀉血を併用することによって ALT 値がさらに改善すると報告されている¹⁹³。瀉血とは異なる作用機序の治療を組み合わせることによって、さらに ALT 値を改善できる。

【Recommendation】

- C 型慢性肝炎に対して瀉血療法は有用な治療である。また肝庇護療法としての UDCA の内服、SNMC の注射との併用療法も考慮すべきである。

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 Hepatol*. 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) 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.
- 16) 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-e42.
- 17) 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.
- 18) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*. 2012; 56: 78-84.
- 19) 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.
- 20) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1292-303.
- 21) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*. 2014; 61: 219-27.
- 22) 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.
- 23) 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. Jun 24. doi: 10.1111/hepr.12375. [Epub ahead of print]
- 24) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) George SL, Bacon BR, Brunt EM, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology.* 2009; 49: 729-38.
- 28) Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010; 52: 833-44.
- 29) Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1998; 28: 531-7.
- 30) Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 875-81.
- 31) Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, et al. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 556-63.
- 32) Reichard O, Glaumann H, Fryden A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol.* 1999; 30: 783-7.
- 33) Saracco G, Rosina F, Abate ML, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. *Hepatology.* 1993; 18: 1300-5.
- 34) 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.
- 35) Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 19: 390-9.
- 36) Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. *Cancer Drug Deliv.* 1985; 2: 313-8.
- 37) Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. *Med Sci Res.* 1984; 15: 615-6.
- 38) 伊藤貴, 原歩, 小玉博明, 他. C型慢性肝炎に対するインターフェロンの夜間投与 QOLに及ぼす影響. 多摩消化器シンポジウム誌. 1995; 9: 46-9.
- 39) Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis.* 2003; 23 Suppl 1: 23-8.
- 40) ペグインターフェロン α -2b 製剤「ペグイントロン皮下注用」添付文書. MSD, 2011.

- 41) ペグインターフェロン α -2a 製剤「ペガシス皮下注用」添付文書. 中外製薬, 2011.
- 42) 抗ウイルス剤「コペガス」錠添付文書. 中外製薬, 2011.
- 43) 抗ウイルス剤「レベトール」カプセル添付文書. MSD, 2011.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology.* 2006; 344: 119-30.
- 49) Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol.* 2001; 55: 255-81.
- 50) Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem.* 1998; 67: 227-64.
- 51) 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.
- 52) Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005; 19: 105-23.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001; 6: 277-94.
- 56) 堺隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310(ペグインターフェロンアルファ-2a)のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験. *医学と薬学.* 2003; 50: 655-72.
- 57) 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.

- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2429-41.
- 63) Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 138-48.
- 64) Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1990-9.
- 65) 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.
- 66) Kajiwarra E, Ooho A, Yamashita N. Effectiveness of biweekly low-dosage peginterferon treatment on the improvement of serum alanine aminotransferase and alpha-fetoprotein levels. *Hepatol Res*. 2012; 42: 254-63.
- 67) 角田圭雄, 中村武史, 小畑達郎, 他. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2a少量療法はグリチルリチン製剤に比して有意にALT値およびAFP値を低下させる. *肝臓*. 2011; 52: 644-51.
- 68) Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology*. 2011; 53: 1100-8.
- 69) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res*. 2007; 37: 490-7.
- 70) 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.

71) 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.

72) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology*. 2005; 48: 64-70.

73) 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.

74) 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.

75) 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.

76) 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.

77) Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1991; 337: 1058-61.

78) 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.

79) 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.

80) 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.

81) 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.

82) 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: 1099-121.

83) 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.

- 84) 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: 645-63.
- 85) 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.
- 86) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. Nature. 2010; 464: 405-8.
- 87) 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.
- 88) 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.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013; 59: 205-12..
- 92) 田辺三菱製薬. 抗ウイルス剤 テラビック錠 250mg インタビューフォーム. 2014.
- 93) 鳥居秀嗣. C 型肝炎のすべて テラプレビルにおける皮膚症状とその対策. 肝胆膵. 2011; 63: 1188-93.
- 94) 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.
- 95) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. Hepatology. 2011; 53: 415-21.
- 96) テラビック錠 250mg 使用成績調査 (全例調査) 中間集計 Vol.5. 田辺三菱製薬, 2013.
- 97) 抗ウイルス剤「テラビック錠 250mg」添付文書. 田辺三菱製薬, 2014.
- 98) Ozeki I, Akaike J, Karino Y, et al. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin

following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 929-37.

99) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology.* 2007; 132: 1767-77.

100) Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, et al. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat.* 2012; 19: e112-9.

101) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2405-16.

102) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2417-28.

103) Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54: 1433-44.

104) 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.

105) 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.

106) Lenz O, Verbinen T, Lin TI, et al. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 1878-87.

107) Lin TI, Lenz O, Fanning G, et al. In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 1377-85.

108) Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol.* 2013; 49: 138-47.

109) Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013; 58: 1918-29.

110) Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 Infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014; 146: 430-41.

111) Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-

- 1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384: 403-13.
- 112) Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384: 414-26.
- 113) Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014; 144: 1669-79, e3.
- 114) Huisman M, Snoeys J, Monbaliu J, et al. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between tmc435 and hepatic transporters. *Hepatology*. 2010; 52: 461A.
- 115) 抗ウイルス剤「ソブリアードカプセル 100mg」添付文書. ヤンセンファーマ, 2013.
- 116) Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol*. 2014. Nov 28. pii: S0168-8278(14)00881-2. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.032. [Epub ahead of print]
- 117) 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.
- 118) MSD. バニヘップ インタビューフォーム. 2014.
- 119) Hayashi N, Mobashery N, Izumi N. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. *J Gastroenterol*. 2014.
- 120) Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1: S88-100.
- 121) 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.
- 122) 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.
- 123) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012; 366: 216-24.
- 124) 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-naïve Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. *Hepatology*. 2014; 60: 1135A.

- 125) 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.
- 126) 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.
- 127) 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.
- 128) 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.
- 129) Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26: 487-503.
- 130) 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61059-X. [Epub ahead of print]
- 131) 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.
- 132) 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.
- 133) 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.
- 134) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1878-87.
- 135) 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.
- 136) 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.
- 137) 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.
- 138) 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. 2015.
- 139) 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. *Journal of hepatology.* 2012;57: 24-31.
- 140) 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.

- 141) 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.
- 142) 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.
- 143) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15: 645-53.
- 144) 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.
- 145) Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2015;61: 1523-32.
- 146) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62: 1037-46.
- 147) アッヴィ合同会社. ヴィキラックス配合錠 添付文書. 2015.
- 148) アッヴィ合同会社. ヴィキラックス配合錠 インタビューフォーム. 2015.
- 149) Gane E, Hyland R, Yang Y, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir single tablet regimen is effective in patients with HCV genotype 2 infection. *15th International symposium on viral hepatitis and liver diseases (ISVHLD)*. Berlin, Germany 2015.
- 150) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 528-40.
- 151) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 1031-7.
- 152) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1618-28 e2.
- 153) Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser partial- or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the realize study. *J Hepatol*. 2011; 54: S6-S7.
- 154) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has

no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat.* 2010; 17: 336-44.

155) 入潮佳子, 今井康陽, 三田英治, 他. セロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性に関する検討. *肝臓.* 2011; 52: 236-43.

156) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol.* 2013; 48: 535-43.

157) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 1335-43.

158) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res.* 2012; 42: 33-41.

159) 泉並木, 金子周一, 西口修平, 他. C 型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン α -2a(40KD) とリバビリン併用療法の有効性および安全性の検討 臨床第 II/III 相試験. *消化器内科.* 2011; 53: 335-42.

160) Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2015;62: 79-86.

161) Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious diseases.* 2015;15: 397-404.160)

162) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002; 122: 889-96.

163) Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1192-204.

164) Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40: 1918-20.

165) Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003; 39: 389-96.

166) Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol.* 2007; 46: 206-12.

- 167) Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol*. 2009; 50: 719-28.
- 168) Foruny JR, Blazquez J, Moreno A, et al. Safe use of pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C virus cirrhotic patients with hypersplenism after partial splenic embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 1157-64.
- 169) Miyake Y, Ando M, Kaji E, et al. Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatol Res*. 2008; 38: 980-6.
- 170) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatol Res*. 2009; 39: 439-47.
- 171) 緒方俊郎, 鹿毛政義. 肝硬変に対する脾摘を再考する その変遷と功罪. *肝臓*. 2010; 51: 205-18.
- 172) McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2227-36.
- 173) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res*. 2008; 38: 123-31.
- 174) 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.
- 175) 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.
- 176) 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.
- 177) 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: 423-38.
- 178) 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 一重盲検法による検討一. *医学のあゆみ*. 1977; 102: 562.
- 179) Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2001; 19: 31-40.
- 180) 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.

181) Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neominophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2002; 62 Suppl 1: 94-100.

182) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer*. 1997; 79: 1494-500.

183) Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2007; 37 Suppl 2: S287-93.

184) 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.

185) 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.

186) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 986-8.

187) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol*. 2004; 39: 570-4.

188) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 830-6.

189) Kawamura Y, Akuta N, Sezaki H, et al. Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol*. 2005; 40: 901-6.

190) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res*. 2001; 61: 8697-702.

191) Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23: 1178-84.

192) Wakusawa S, Ikeda R, Takikawa T, et al. Combined phlebotomy and ursodeoxycholic acid treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2000; 18: 54-62.

193) Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, et al. Efficacy and safety of addition of minor bloodletting (petit phlebotomy) in hepatitis C virus-infected patients receiving regular glycyrrhizin

injections. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 577-82.

「C型肝炎治療ガイドライン(第3版)」肝炎診療ガイドライン作成委員の利益相反

① 報酬額(1つの企業・団体から年間100万円以上)

なし

② 株式の利益(1つの企業から年間100万円以上,あるいは当該株式の5%以上)

保有なし

③ 特許使用料(1つにつき年間100万円以上)

(株)エス・アール・エル

④ 講演料(1つの企業・団体から年間合計100万円以上)

MSD(株)、大日本住友製薬(株)、ブリストル・マイヤーズ(株)、田辺三菱製薬(株)、東レ(株)、
ヤンセンファーマ(株)、中外製薬(株)、第一三共(株)、バイエル薬品(株)

⑤ 原稿料(1つの企業・団体から年間合計100万円以上)

なし

⑥ 研究費・助成金などの総額(1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、
分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上)

なし

⑦ 奨学(奨励)寄付などの総額(1つの企業・団体からの奨学寄付金を共有する所属部局(講
座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上)

MSD(株)、田辺三菱製薬(株)、中外製薬(株)、第一三共(株)

⑧ 企業などが提供する寄付講座(企業などからの寄付講座に所属している場合に記載)

MSD(株)、大日本住友製薬(株)、ブリストル・マイヤーズ(株)、東レ(株)、中外製薬(株)

⑨ 旅費、贈答品などの受領(1つの企業・団体から年間5万円以上)

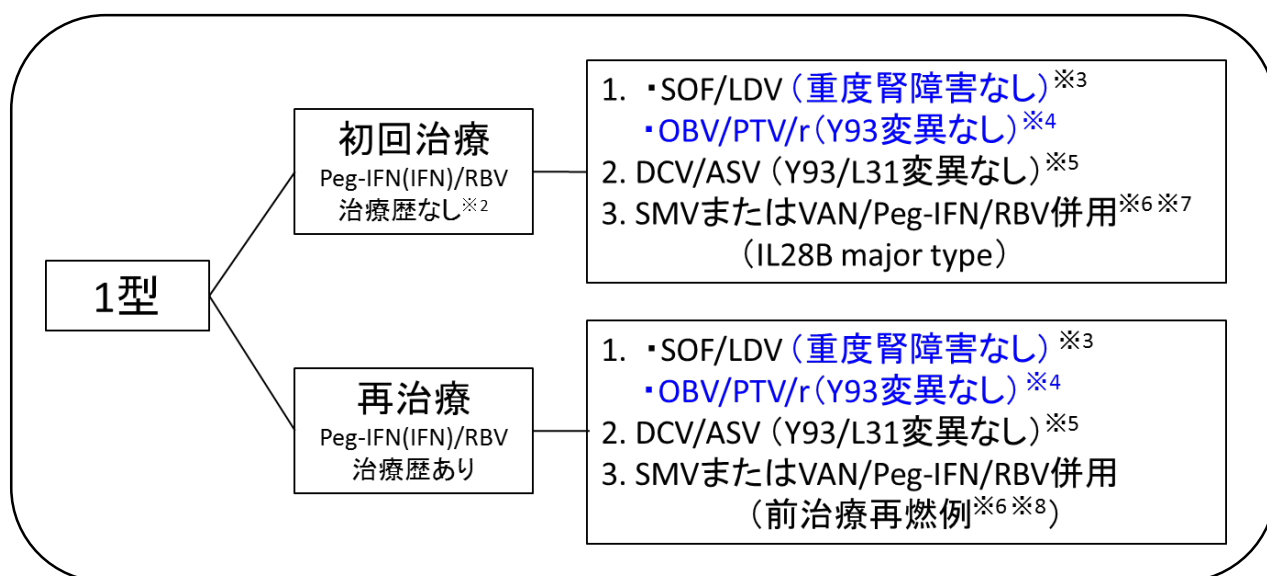
なし

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

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

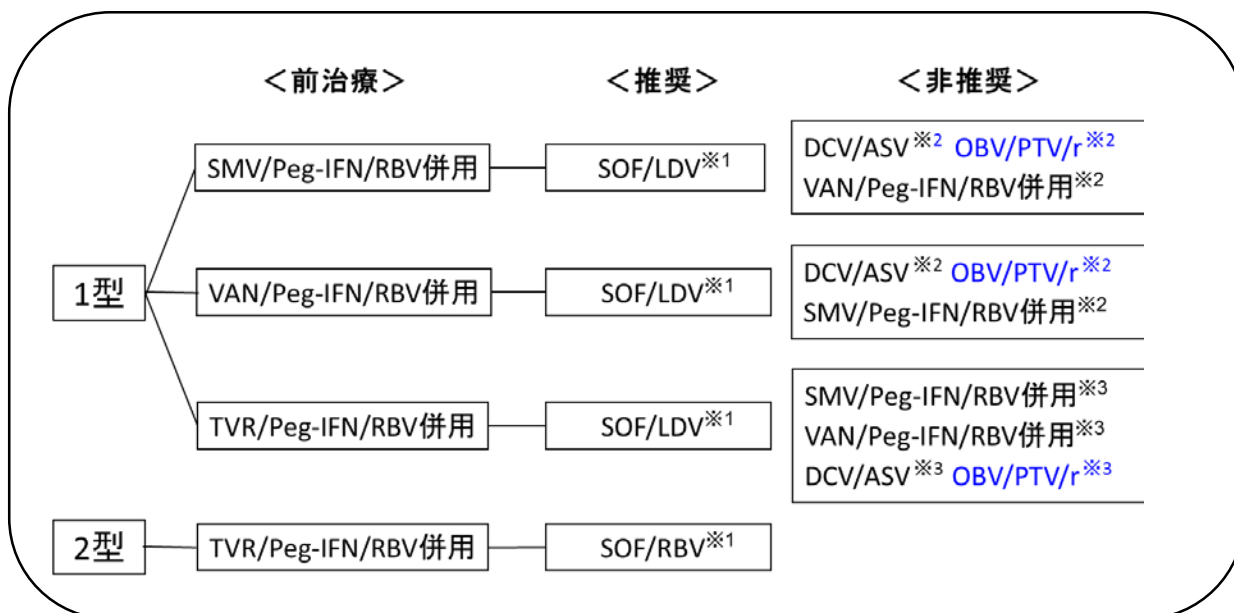
- 経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行う。
- 非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。
- ダクラタスビル/アスナプレビル治療の非著効例で、既に Y93/L31 変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討される必要がある。
- このような症例へのソホスブビル/レジパスビル治療の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してソホスブビル/レジパスビル治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

1. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型(DAA 治療歴なし)*1



- ※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 RBV 併用をしない Peg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。
- ※³ 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。
- ※⁴ Genotype1a に対する OBV/PTV/r の有効性は確立していない。原則としてカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。OBV/PTV/r 治療前には、極力 Y93 変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※⁵ Genotype1b は DCV/ASV も選択肢となる。ただし、DCV/ASV 治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※⁶ 治療法の選択においては、IFN-based therapy には発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。
- ※⁷ IFN 未治療の低ウイルス量例は適応外である。
- ※⁸ Peg-IFN(IFN)単独療法ならびに RBV 併用療法の再燃例。

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

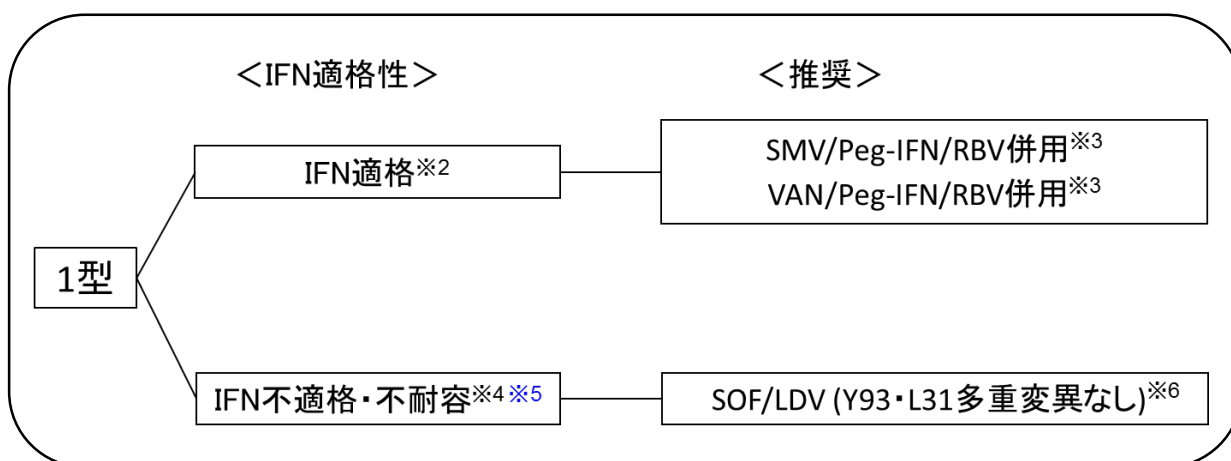


※¹ 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

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

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

3. 慢性肝炎/ゲノタイプ1型(DCV/ASV 前治療の非著効例)^{※¹}



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

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

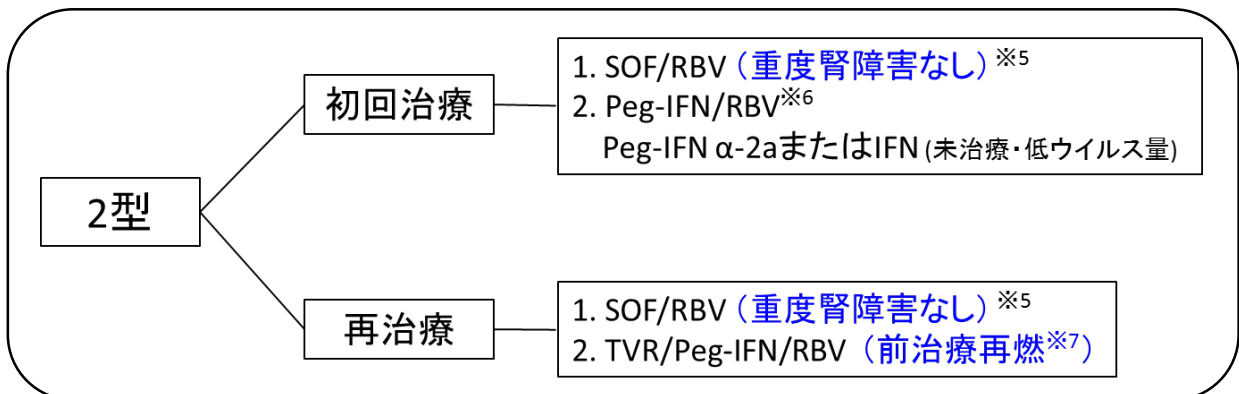
※³ SMV または VAN/Peg-IFN/RBV 治療を行う場合には、D168 変異を測定し、D168 変異がないことを確認する。

※⁴ IFN が使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択する。

※⁵ DCV/ASV 治療と同部位に変異が惹起される可能性がある OBV/PTV/r 治療は推奨されない。

※⁶ SOF/LDV 治療を選択する場合には、Y93/L31 変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくとも L31・Y93 多重変異がないことを確認する。DCV/ASV 治療により誘導された L31・Y93 多重変異をもつ症例では SOF/LDV 治療の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対して SOF/LDV 治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定する。

4. 慢性肝炎/ゲノタイプ2型^{※1 ※2 ※3 ※4}



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

※2 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。

※3 RBV 併用をしない Peg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む。

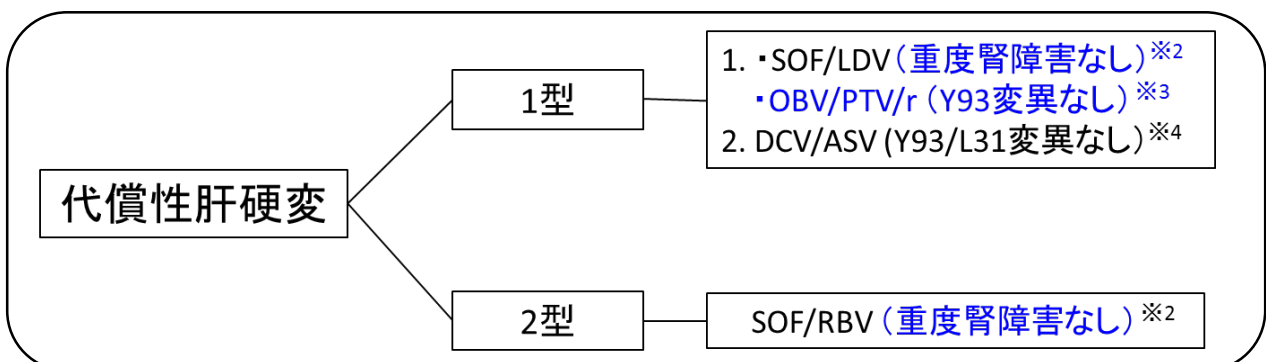
※4 1 型と 2 型の混合感染の治療は、1 型に準じて SOF/LDV で治療する

※5 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。

※6 IFN 未治療・高ウイルス量の保険適応は、Peg-IFN α-2b/RBV のみである。

※7 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびに RBV 併用療法の再燃例。

5. 代償性肝硬変 (初回治療・再治療)^{*1}



※1 Peg-IFN/RBV 併用も選択肢となる。

※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 Genotype1a に対する OBV/PTV/r の有効性は確立していない。Child-Pugh 分類 grade B に対する投与は禁忌である。原則としてカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1/1B3 を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する(資料3参照)。

OBV/PTV/r 治療前には、極力 Y93 変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

※⁴ Genotype1b は DCV/ASV も選択肢となる。ただし、DCV/ASV 治療前には、極力 Y93/L31 変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV 治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。

資料2 IFN-based DAAs の併用禁忌・併用注意薬 (■:併用禁忌、■:併用注意)

(2015 年 11 月現在の各添付文書より。ただし国内未承認薬は省略)

	併用禁忌薬	主な商品名	TVR	SMV	VAN
代謝系薬					
スタチン					
	アトルバスタチン	リピトール、カデュエット			
	シンバスタチン	リボバス等			
	ピタバスタチン	リバロ			
	プラバスタチン	メパロチン			
	フルバスタチン	ローコール			
	ロスバスタチン	クレストール			
糖尿病薬					
	グリベンクラミド	オイグルコン、 ダオニール			
	ナテグリニド	スターシス、 ファスティック			
	レパグリニド	シュアポスト			
その他					
	エゼチミブ	ゼチーア			
	コルヒチン	コルヒチン			
	コルヒチン（肝臓または 腎臓に障害のある患者 に使用する場合）	コルヒチン			
感染症薬					
抗結核薬					
	リファブチン	ミコブティン			
	リファンピシン	アプテシン、リファジン、 リマクタン等			
抗 HIV 薬 （HIV プロテアーゼ阻害薬）					
	アタザナビル硫酸塩	レイアタツツ			
	インジナビル硫酸塩エ タノール付加物	クリキシバン			
	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			
	ネルフィナビルメシル酸 塩	ビラセプト			
	ホスアンプレナビルカル シウム水和物	レクシヴァ			
	リトナビル含有製剤	ノービア等			
	ロピナビル/リトナビル	カレトラ			
抗 HIV 薬 （インテグラーゼ阻害薬）					
	ラルテグラビル	アイセントレス			
抗 HIV 薬 （非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害薬）					
	エトラピリン	インテレンス			
	エファビレンツ	ストックリン			
	ネビラピン	ビラミュン			

	併用禁忌薬	主な商品名	TVR	SMV	VAN
抗 HIV 薬 (非ヌクレオシド系 逆転写酵素阻害薬)(続)					
	リルピビルン	エジュラント			
抗 HIV 薬 (その他)					
	コピシスタットを 含有する製剤	スタリビルド			
抗菌薬					
	エリスロマイシン	エリスロシン			
	クラリスロマイシン	クラリス、クラリシッド			
抗真菌薬					
	イトラコナゾール	イトリゾール			
	ケトコナゾール	(経口・注射は 国内未承認)			
	フルコナゾール	ジフルカン			
	ミコナゾール	フロリード			
	ホスフルコナゾール	プロジフ			
	ポリコナゾール	ブイフェンド			
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			
循環器薬					
Ca チャネル拮抗薬					
	アムロジピン	アムロジン、ノルバスク			
	ニカルジピン	ベルジピン			
	ニソルジピン	バイミカード			
	ニフェジピン	アダラート			
	フェロジピン	スブレンジール、 ムノパール			
	ジルチアゼム	ヘルベッサー			
	ベラパミル塩酸塩	ワソラン			
アンギオテンシン受容体 拮抗薬					
	オルメサルタン	オルメテック			
	テルミサルタン	ミカルディス			
	バルサルタン	ディオバン			
抗不整脈薬					
	アミオダロン	アンカロン			
	キニジン	硫酸キニジン			
	ジゴキシ	ジゴシン			
	ジソピラミド	リスモダン			
	フレカイニド	タンボコール			
	プロパフェノン	プロノン			
	メキシレチン	メキシチール			
	リドカイン塩酸塩 (全身性)				
	ベプリジル	ベプリコール			
循環器薬・その他					
	シルデナフィル クエン酸塩	(肺高血圧症を適応と する場合)レバチオ			
	タダラフィル	(肺高血圧症を適応と する場合)アドシルカ			

	併用禁忌薬	主な商品名	TVR	SMV	VAN
循環器薬・その他(続)					
	ボセンタン水和物	トラクリア			
	ワルファリンカリウム				
中枢神経系薬					
抗てんかん薬					
	カルバマゼピン	テグレート			
	フェニトイン	アレビアチン			
	フェノバルビタール	フェノバル			
睡眠薬・抗不眠薬					
	トリアゾラム	ハルシオン等			
	アルプラゾラム	ソラナックス			
	ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー			
	エスシタロプラム	レクサプロ			
	トラゾドン塩酸塩	レスリン、デジレル			
その他					
	エルゴタミン酒石酸塩	クリアミン			
その他(続)					
	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	ジヒデルゴット等			
	ピモジド	オーラップ			
	フェンタニル				
	ブロナンセリン	ロナセン			
	ミダゾラム	ドリカム			
	メサドン	メサペイン			
	モダフィニル	モディオダール			
免疫抑制薬					
	シクロスポリン	サンディミュン、ネオオラル			
	デキサメタゾン 全身投与	デカドロン			
	プレドニゾン (全身投与)				
	タクロリムス水和物				
	メチルプレドニゾン (全身投与)				
	メトトレキサート				
	エベロリムス				
抗腫瘍薬					
	イリノテカン				
	イマチニブ				
	ミトキサントロン				
	ラパチニブ	タイケルブ			
呼吸器系薬					
	サルメテロールキシナホ酸塩	セレベント			
	デキストロメトルファン 臭化水素酸塩	メジコン等			
	ブデソニド	パルミコート			
ホルモン系薬					
	エチニルエストラジオール				

	併用禁忌薬	主な商品名	TVR	SMV	VAN
ホルモン系薬(続)					
	ノルエチステロン エチニルエストラジオール	ルナベル、オーソ、シン フェーズ、フリウエル他			
抗アレルギー薬					
	フェキソフェナジン	アレグラ			
	フルチカゾンプロピオン 酸エステル	フルナーゼ			
その他					
	エルゴメトリンマレイン 酸塩	メテルギン			
	エルトロネボバグ	レボレード			
	バルデナフィル塩酸塩 水和物	レビトラ			
	メチルエルゴメトリンマ レイン酸塩	メテルギン等			
	シルデナフィルクエン酸 塩	(勃起不全を適応とす る場合)バイアグラ			
	タダラフィル	(勃起不全を適応とす る場合)シアリス (前立腺肥大症に伴う 排尿障害を適応とする 場合)ザルティア			
	ミルクシスル(マリアア ザミ)含有食品				
	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				
	グレープフルーツ ジュース				

資料3 IFN-free DAA の併用禁忌・併用注意薬 (■:併用禁忌、■:併用注意)

(2015 年 11 月現在の各添付文書より。ただし国内未承認薬は省略)

	併用禁忌薬	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
消化器系薬							
制酸剤							
	水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム等	アルミゲル ミルマグ					
H ₂ 受容体拮抗薬							
	ファモチジン	ガスター					
	ラニチジン	ザンタック					
	シメチジン	タガメット					
	ロキサチジン	アルタット					
	ニザチジン	アシノン					
	ラフチジン	プロテカジン					
プロトンポンプ拮抗薬							
	オメプラゾール	オメプラール オメプラゾン					
	ランソプラゾール	タケプロン					
	ポノプラザン	タケキャブ					
	ラベプラゾール	パリエット					
	エソメプラゾール	ネキシウム					
代謝系薬							
スタチン							
	アトルバスタチン	リピトール、 カデュエット					
	シンバスタチン	リポバス等					
	ピタバスタチン	リバロ					
	プラバスタチン	メバロチン					
	フルバスタチン	ローコール					
	ロスバスタチン	クレストール					
感染症薬							
抗結核薬							
	リファブチン	ミコブティン					
	リファンピシン	アプデシン、 リファジン、 リマクタン等					
抗 HIV 薬 (HIV プロテアーゼ阻害薬)							
	アタザナビル 硫酸塩	レイアタツツ					
	インジナビル 硫酸塩エタノール 付加物	クリキシバン					

	併用禁忌薬	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
抗 HIV 薬 (HIV プロテア ーゼ阻害薬) (続)							
	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					
	ネルフィナビルメ シル酸塩	ビラセプト					
	ホスアンプレナビ ルカルシウム水 和物	レクシヴァ					
	リトナビル含有製 剤	ノービア等					
	ロピナビル/リト ナビル	カレトラ					
抗 HIV 薬 (非ヌクレオシ ド系逆転写酵 素阻害薬)							
	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					
	ネビラピン	ビラミューン					
	リルピビルン	エジュラント					
抗 HIV 薬 (その他)							
	コビススタットを 含有する製剤	スタリビルド					
抗 菌 薬							
	エリスロマイシン	エリスロシン					
	クラリスロマイシ ン	クラリス、クラ リシッド					
抗 真 菌 薬							
	イトラコナゾール	イトリゾール		*1			
	ケトコナゾール	(経口・注射 は国内未承 認)		*1			
	フルコナゾール	ジフルカン		*1			
	ミコナゾール	フロリード		*1			
	ホスフルコナゾー ル	プロジフ		*1			
	ボリコナゾール	ブイフェンド		*1			
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、ピ リアード、ツル パダ					
	テラプレビル	テラビック					

	併用禁忌薬	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
循環器薬							
Ca チャネル 拮抗薬							
	アムロジピン	アムロジン、 ノルバスク					
	アゼルニジピン	カルブロック					
	塩酸ニカルジピン	ニコデール、 ペルジピン					
	ニソルジピン	バイミカード					
	ニフェジピン	アダラート					
	フェロジピン	スプレンジール、 ムノバール					
	ジルチアゼム	ヘルベッサー					
	ベラパミル塩酸塩	ワソラン					
	アラニジピン	サプレスタ					
	塩酸エホニジピン	ランデル					
	塩酸バルニジピン	ヒポカ					
	塩酸ベニジピン	コニール					
	塩酸マニジピン	カルスロット					
	シルニジピン	アテレック					
	ニトレンジピン	バイロテンシン					
	ニルバジピン	ニパジール					
抗不整脈薬							
	アミオダロン	アンカロン					
	キニジン	硫酸キニジン					
	ジゴキシシン	ジゴシン					
	フレカイニド	タンボコール					
	プロパフェノン	プロノン					
	ベプリジル塩酸塩	ベプリコール					
循環器薬・その他							
	シルデナフィル クエン酸塩	(肺高血圧症を適応とする場合)レバチオ					
	タダラフィル	(肺高血圧症を適応とする場合)アドシルカ					
	ボセンタン水和物	トラクリア					
	リバーロキサバン	イグザレルト					
	リオシグアト	アデムパス					

	併用禁忌薬	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
循環器薬・ その他(続)							
	フロセミド	ラシックス					
中枢神経系薬							
抗てんかん 薬							
	カルバマゼピン	テグレトール					
	フェニトイン	アレビアチン					
	フェノバルビタール	フェノパール					
睡眠薬・ 抗不眠薬							
	トリアゾラム	ハルシオン等					
	アルプラゾラム	ソラナックス					
	ジアゼパム	セルシン、ホ リゾン					
	クロラゼパ酸ニカ リウム	メンドン					
その他							
	エルゴタミン酒石 酸塩	クリアミン					
	ジヒドロエルゴタ ミンメシル酸塩	ジヒデルゴット 等					
	ピモジド	オーラップ					
	ブロナンセリン	ロナセン					
	ミダゾラム	ドルミカム					
	モダフィニル	モディオダール					
	エトトリブタン臭 化水素酸塩	レルパックス					
	クエチアピンフマ ル酸塩	セロクエル					
免疫抑制薬							
	シクロスポリン	サンディミュ ン、 ネオーラル					
	デキサメタゾン 全身投与	デカドロン					
	タクロリムス水和 物						
呼吸器系薬							
	サルメテロール キシナホ酸塩	セレベント					
ホルモン薬							
	エチニルエストラ ジオール						
	デソゲストレルエ チニルエストラジ オール	マーベロン、 ファボワール					

	併用禁忌薬	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
ホルモン薬(続)							
	ドロスピレノンエ チニルエストラジ オールベータデク ス	ヤーズ					
	ノルエチステロン エチニルエストラ ジオール	ルナベル、オ ーソ、シンフェ ーズ、フリウェ ル他					
	ノルゲストレルエ チニルエストラジ オール	プラノバール					
	レボノルゲストレ ルエチニルエスト ラジオール	アンジュ、トリ キュラー					
抗アレルギー薬							
	フルチカゾンプロ ピオン酸エステル	フルナーゼ					
その他							
	エルゴメトリンマ レイン酸塩						
	バルデナフィル 塩酸塩水和物	レビトラ					
	メチルエルゴメト リンマレイン酸塩	メテルギン等					
	シルデナフィルク エン酸塩	(勃起不全を 適応とする場 合)バイアグラ					
	タダラフィル	(勃起不全を 適応とする場 合)シアリス (前立腺肥大 症に伴う排尿 障害を適応と する場合)ザ ルティア					
	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						
	グレープフルーツ ジュース		*2	*2			

*1 アスナプレビル: 抗真菌薬は注射・経口のみ併用禁忌

*2 グレープフルーツジュースは強い CYP3A4 阻害作用を有するため、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法中のグ
レープフルーツジュース飲用は避けること。

資料4 薬剤耐性変異測定外注委託先

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 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 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

株式会社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。