

平成27年度日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業
(肝炎等克服実用化研究事業)

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班

平成28年C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン

平成28年C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

- C型慢性肝炎・肝硬変では肝機能の持続異常や線維化の進展、また高齢化に伴い肝細胞癌の発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な症例はできる限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。
- C型慢性肝炎・代償性肝硬変の治療では、有効性・安全性を考慮しGenotype 1、2共にIFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法を第一選択とする。
- IFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法を選択する場合、各治療法の有効性や特徴的な副作用を把握し、また各薬剤の代謝・排泄経路や薬物相互作用、治療期間も考慮する必要がある。
- DAA(Direct Acting Antivirals)製剤の治療では、治療前から薬剤耐性関連変異ウイルスが一定頻度で存在し治療効果に関与することがあるため、治療前に可能であれば耐性ウイルス検査を実施することが望ましい。
- DAA製剤を含む治療では、治療後に新たな薬剤耐性ウイルスが出現し、ウイルス排除ができない場合があることに留意する必要がある。
- 新たな治療薬の開発・治験が進んでおり、治療法の進歩を注視する必要がある。

HCV Genotype 1

IFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法の概要

併用療法	治療期間	主な排泄経路	国内第3相試験 著効率		安全性
			NS5A変異無し	NS5A変異有り	
Ledipasvir/ Sofosbuvir (合剤)	12週	糞中/ 尿中	NS5A変異無し	100%* (116/116)	重度腎機能障害・透 析例は禁忌 徐脈
			NS5A変異有り	100%* (41/41)	
Ombitasvir/ Paritaprevir /Ritonavir † (合剤)	12週	糞中	NS5A変異無し	99.0% (301/304)	Ca拮抗剤との併用で 体液貯留(浮腫) 肝機能障害、肝不全
			NS5A変異有り	83.0% (39/47)	
Daclatasvir +Asunaprevir	24週	糞中	NS5A変異無し	95.4% (270/283)	肝機能障害、肝不全
			NS5A変異有り	38.3% (23/60)	

* Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirinによる国内第3相試験の結果

† Ritonavir(リトナビル) : Paritaprevirの薬物動態学的ブースター

HCV Genotype 1

平成28年C型慢性肝炎・代償性肝硬変治療ガイドライン

		HCV Genotype 1
初回治療		1) Ledipasvir/Sofosbuvir (12週間) または Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (12週間) ¹⁾ 2) Daclatasvir + Asunaprevir (24週間) ¹⁾
再治療	前治療 IFNベース ²⁾	1) Ledipasvir/Sofosbuvir (12週間) または Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (12週間) ¹⁾ 2) Daclatasvir + Asunaprevir (24週間) ¹⁾
	前治療 Daclatasvir+Asunaprevir	1) Ledipasvir/Sofosbuvir (12週間) ⁴⁾ 2) Peg-IFN α + Ribavirin + Protease Inhibitor ³⁾

- 1) 投与前にNS5A領域(Y93、L31)の耐性ウイルスがないかまたはY93のH(変異型)の混在比率が20%未満であることを確認すること。
- 2) 前治療でSimeprevir or Vaniprevirを含む治療が行われている場合は、Ledipasvir/Sofosbuvirの治療が望ましい。
- 3) Simeprevir or Vaniprevirを選択する場合は、投与前にNS3領域D168の耐性ウイルスがないことを確認すること。
- 4) 市販後の検討でLedipasvir/Sofosbuvirの有効性が確認された。

HCV Genotype 1

IFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法を行う場合の注意点

■ Ledipasvir/Sofosbuvir療法

- 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は禁忌である。また腎機能障害があらわれることがあるので、特に慢性腎臓病が疑われる患者には、腎機能のモニタリングを定期的に行うこと。
- Sofosbuvirを含む治療で、重篤な徐脈など心臓障害が報告されている。特に高齢者や心疾患合併例は、心電図や心拍数等を十分に観察すること。

■ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir療法

- Ca拮抗剤との併用で体液貯留(浮腫)があらわれやすいので、Ca拮抗剤を服用している場合は、Ca拮抗剤の減量や他の代替薬を考慮すること。
- 肝機能障害や肝不全があらわれることがあるので、肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと

■ Daclatasvir + Asunaprevir療法

- 肝機能障害や肝不全があらわれることがあるので、肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT (GPT) が基準値上限の5倍以上に上昇した場合や重症化が懸念される場合は、Asunaprevirの減量や投与中止も含め治療法を再検討する。10倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。

HCV Genotype 1

HCV感染透析患者における治療ガイドライン

	HCV Genotype 1 透析患者
初回治療	Daclatasvir + Asunaprevir 24週間
再治療	(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 12週間)

- HCV感染透析患者では、実臨床のEvidenceにより現段階ではDaclatasvir + Asunaprevir 併用療法を第一選択とする。
- 投与前にNS5A領域(Y93、L31)の耐性ウイルスがないことを確認すること。
- 透析患者では複数の薬剤を服用されているケースが多く、事前に薬物相互作用を確認することが重要である。
- 透析患者では通常より血清ALT値が低いことが報告されている。
治療中に肝障害が認められた場合は、注意深く観察し、減量や中止を検討すること。

各DAA製剤のGenotype 1に対する主な薬剤耐性関連変異部位

変異部位	NS3/4A								NS5A		NS5B
	V36	F43	T54	Q80	S122	R155	A156	D168	L31	Y93	S282
NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤											
Telaprevir	■		■			■	■				
Simeprevir		■		■	■	■	■	■			
Vaniprevir						■	■	■			
Asunaprevir								■			
Paritaprevir							■	■			
NS5A複製複合体阻害剤											
Daclatasvir									■	■	
Ledipasvir										■	
Ombitasvir									■	■	
NS5Bポリメラーゼ阻害剤											
Sofosbuvir											■

■ 薬剤耐性関連変異部位

各薬剤添付文書より抜粋

HCV Genotype 2

平成28年C型慢性肝炎・代償性肝硬変治療ガイドライン

	HCV Genotype 2
初回治療	Sofosbuvir + Ribavirin (12週間)
再治療	

- 腎機能障害(クレアチンクリアランス $\leq 50\text{mL}/\text{分}$ 、 $\text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$) 又は透析を必要とする腎不全の患者には、Peg-IFN単独あるいはIFN単独治療を考慮する。
- 貧血があらわれることがあるので、ヘモグロビン量を定期的に測定するなど観察を十分に行い、ヘモグロビン量の減少を認めた場合は、Ribavirinの用量を調節するなど、適切な処置を行うこと。なお、Ribavirinの投与を中止する場合は、Sofosbuvirの投与も中止すること。

平成28年肝炎の治癒および発癌抑制を目指した 血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30 \text{ IU/L}$	2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考 慮。※	線維化進展例がかなり存在するため、慢 性肝炎治療に準じて抗ウイルス療法を考 慮。経過観察の場合、2-4ヵ月毎に血清 ALT値を測定し、異常を示した時点で抗 ウイルス療法を考慮。
31-40 IU/L	慢性肝炎治療に準じる。	慢性肝炎治療に準じる。

※ PNALT (Persistently Normal ALT: 持続的に血清ALT値が正常を維持する症例) であっても高齢化とともに発がんリスクが高くなることから年齢、治療効果、QOLなどを考慮し、適応患者では経口抗ウイルス剤併用療法を第一選択とする。

平成28年C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. IFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法の場合

治療期間中にHCV RNAがbreakthrough (投与中に血中HCV RNA量が最低値から1 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療中止を考慮する。

2. Peg-IFN α + Ribavirin + Protease Inhibitor 3剤併用療法の場合

治療開始12週後にHCV RNAが陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中にHCV RNAがbreakthrough (2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療を中止する。

3. Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法の場合

Peg-IFN α 2b + Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下がなくHCV RNAが陽性 (Real time PCR法) で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治癒目的の治療は中止する。

しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下し、ALT値が正常化した症例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を期待する。

4. IFN単独投与の場合

進展予防 (発癌予防) の治療で、IFN製剤投与開始6か月以内にALT値 and/or AFP値の有意な改善が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため治療を中止する。

平成28年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

A) C型代償性肝硬変

治療目的の経口剤治療

Genotype 1, 2

1. 代償性肝硬変例は発癌リスクが高く、できる限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。
2. C型代償性肝硬変の治療は、有効性・安全性を考慮し、Genotype 1、2共にIFN freeの経口抗ウイルス剤併用療法を第一選択とする。
3. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir療法、Daclatasvir+Asunaprevir療法では、肝機能障害があらわれることがある。よって代償性肝硬変例では、治療中は肝機能のモニタリングをより慎重に行うこと。
4. いずれの治療法も、非代償性肝硬変には投与しないこと。

B) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C型肝炎(代償性)で治療目的の治療が無効であった症例にはALT、AFP値の低下を目指しIFN (IFN α : Sumiferon) の少量長期療法を行う (IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する)。その際6か月経過しても有意なALT低下がみられない場合は治療を中止することが望ましい。または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
2. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤(Livact)を使用して発癌抑制を目指す。