

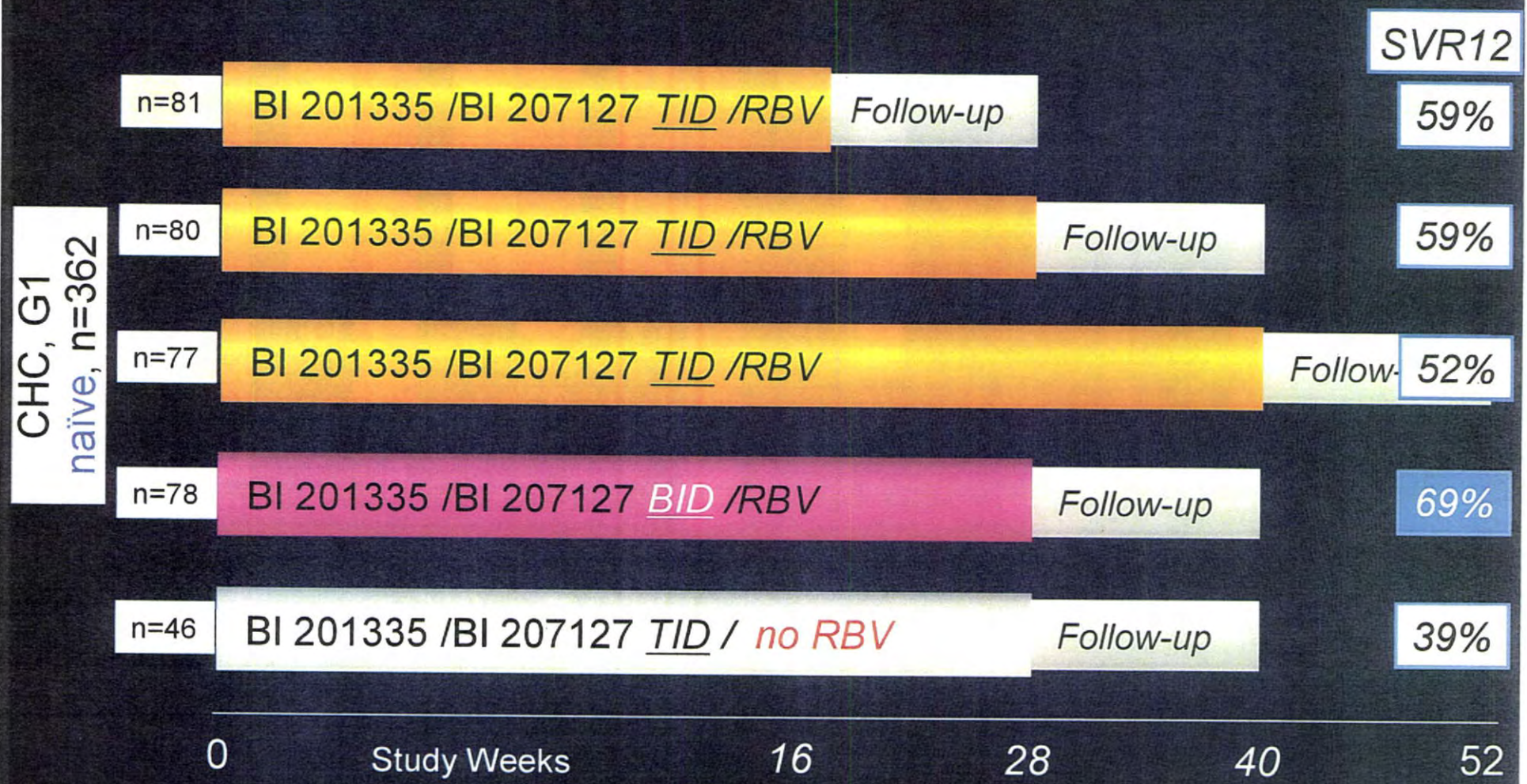
NS3/4プロテアーゼ阻害薬

Faldaprevir(BI 201335)

NS5Bポリメラーゼ阻害薬

BI 207127

Faldaprevir
SOUND-C2 study
BI 201335/ BI 207127 ± RBV, G1 naive, IFN Free



Cirrhosis: 10% (37/362)

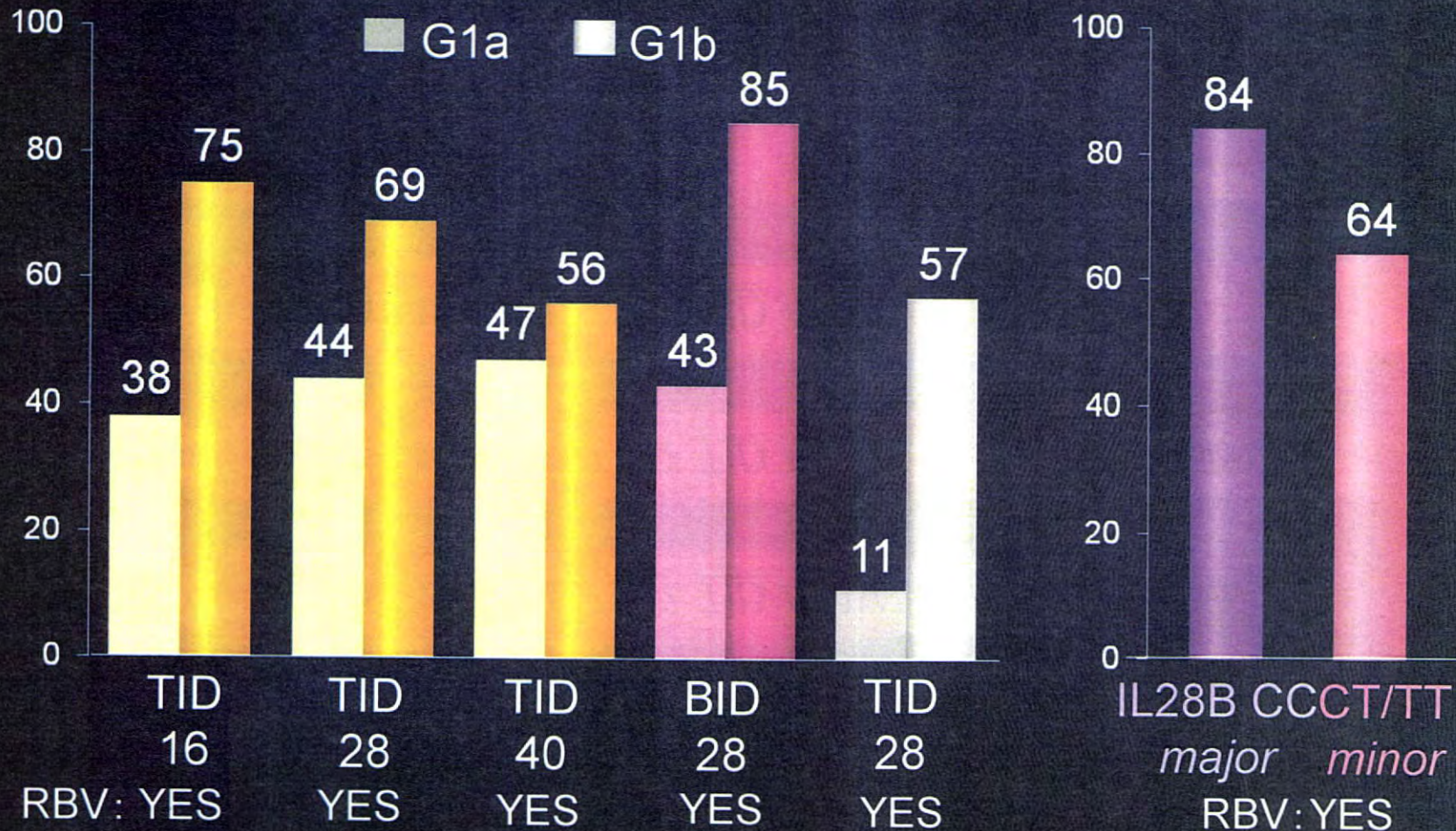
BI 201335 = 120mg, BI 207127 = 600mg

S.Zeuzem et al.AASLD 2012 poster #778 & oral #232

Faldaprevir SOUND-C2 study, G1 naive
 BI 201335/ BI 207127 ± RBV, IFN Free : SVR12

G1 subtype別 SVR12

BID群:IL28別 SVR12



NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬

ABT-450/ritonavir

NS5A阻害薬

ABT-267

NS5Bポリメラーゼ阻害薬

ABT-333

M11-652 study

NS3/4A protease 阻害薬

NS5A 阻害薬

NS5B polymerase 阻害薬

3DAAs(ABT-450/r + ABT-267 + ABT-333) + RBV

8,12-week regimensの患者背景: 平均年齢: 50歳, G1a: 66%(297/448)

G1 naive

8,12-week regimensのみ発表

SVR12: 全体

G1b

n	Regimen	Notes	SVR12	G1b
n=80	ABT-450/r + 267 + 333 + RBV		87.5%	96%
n=79	ABT-450/r + 267 + 333 + RBV		97.5%	100%
n=80	ABT-450/r + 267 + 333 + RBV		—	—
n=41	ABT-450/r + 333 + RBV	no NS5A-i	85.4%	100%
n=79	ABT-450/r + 267 + RBV	no NS5B-i	89.9%	100%
n=79	ABT-450/r + 267 + 333	no RBV	87.3%	100%

G1 null-responder

n=45	ABT-450/r + 267 + 333 + RBV		93.3%	100%
n=43	ABT-450/r + 267 + 333 + RBV		—	—
n=45	ABT-450/r + 267 + RBV		88.9%	100%

0

Study Weeks

8

12

24

phase IIb

RBV dose : 1000/1200mg

K. V. Kowdley et al.; AASLD 2012 oral #LB-1

Nucleotide NS5Bポリメラーゼ阻害薬

Sofosbuvir (GS-7977)

Sofosbuvir (GS-7977) plus RBV, Genotype 1,2,3

The ELECTRON Trial, IFN Free

G2/3, treatment-naive

n=25

GS-7977 400 mg QD/
RBV 1000-1200mg

Follow-up

64%
SVR12

n=10

GS-7977 400 mg QD/ RBV 800mg

Follow-up

60%
SVR 8

G2/3, treatment-experience

n=25

GS-7977 400 mg QD/ RBV 1000-1200mg

Follow-up

68%
SVR12

G1, treatment-naive (G1a:88%, IL28B minor 56%)

n=25

GS-7977 400 mg QD/ RBV 1000-1200mg

Follow-up

84%
SVR12

G1, null responder (G1a:90%, IL28B minor 80%)

n=10

GS-7977 400 mg QD/ RBV 1000-1200mg

Follow-up

10%
SVR12

0

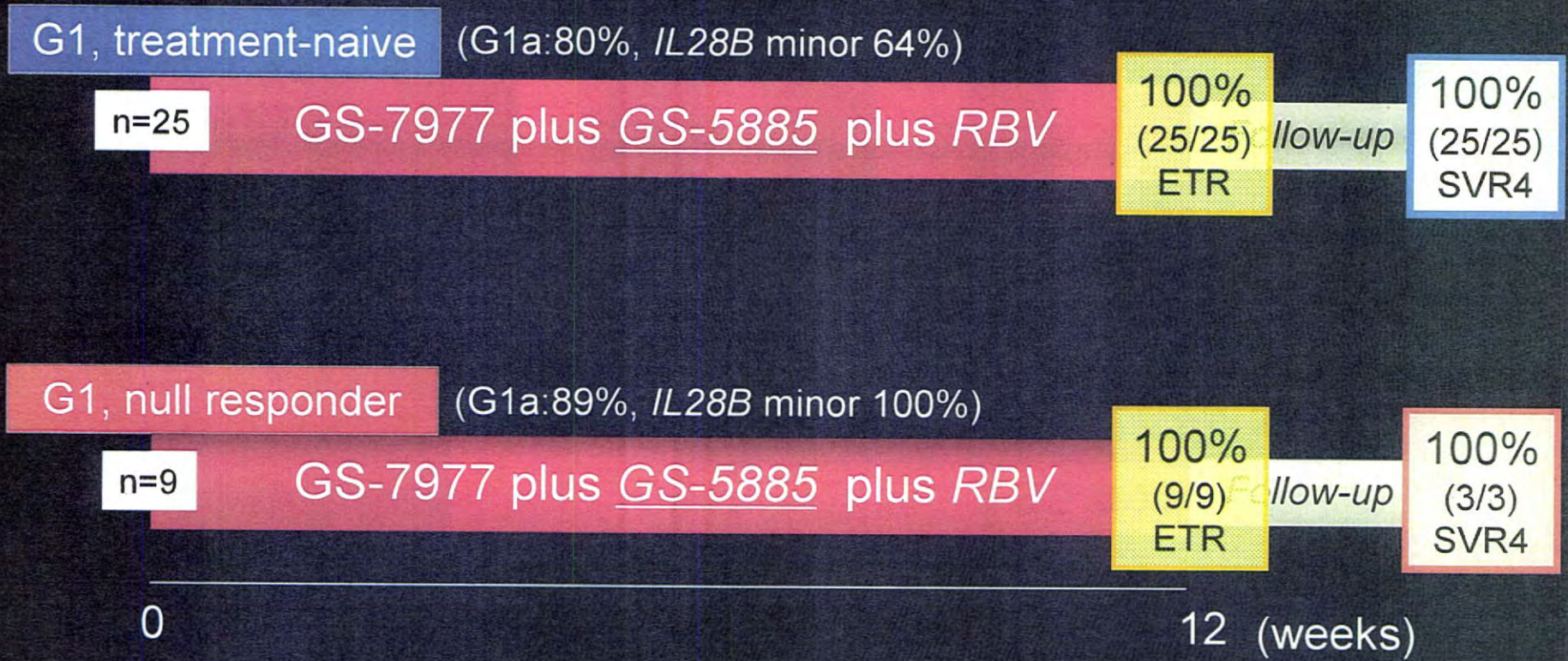
8

12 (weeks)

no S282T containing mutations

Gane EJ et al. AASLD 2012 oral #229

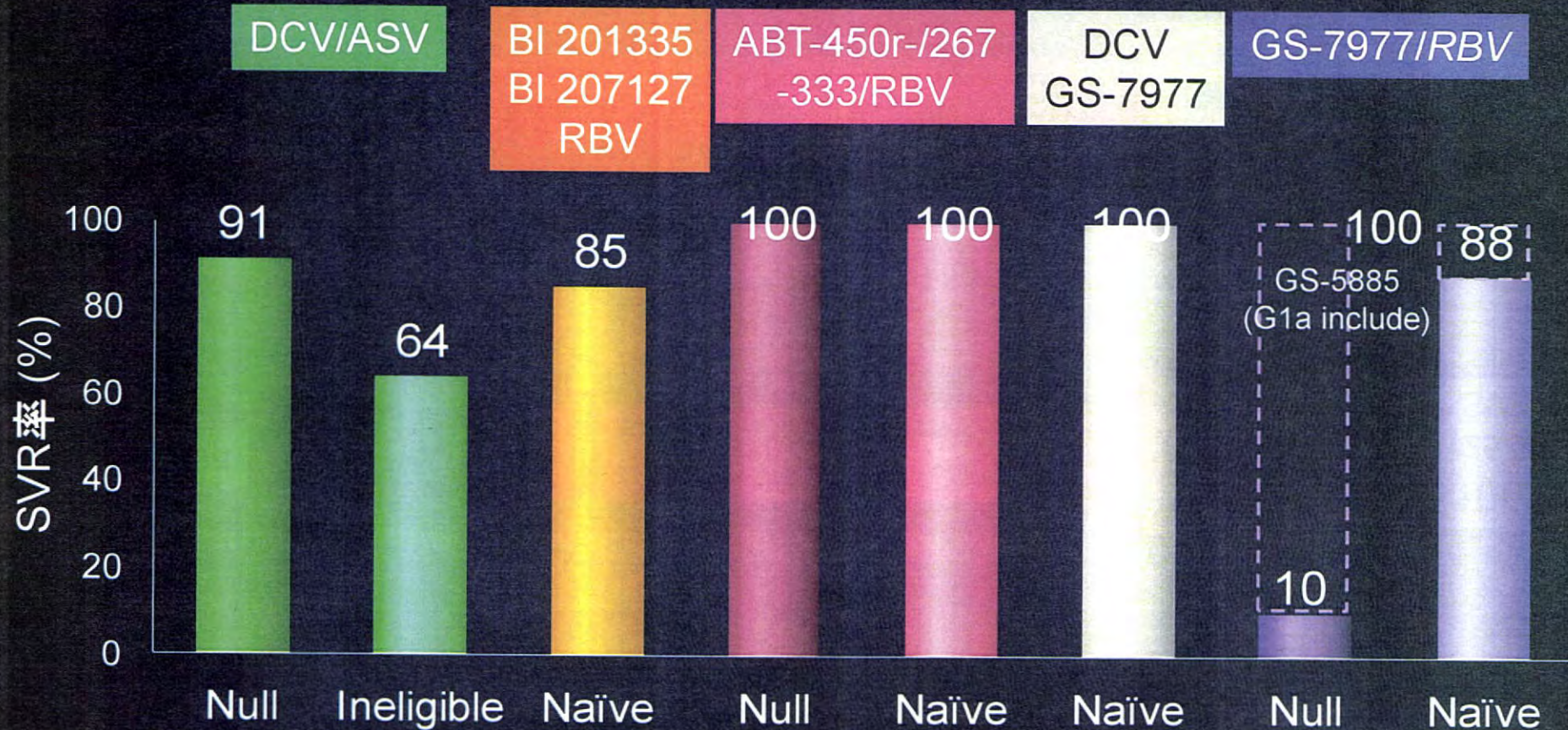
Sofosbuvir (GS-7977)/GS-5885/RBV, Genotype 1 The ELECTRON Trial, IFN Free



Genotype 1b: IFN freeのSVR率

STUDY name: phase 2b (JPN), SOUND-C2, M11-652, phase2a, ELECTRON

EASL, AASLD 2011-12 presentations



DCV/ASV: Suzuki et al. EASL 2012

ABT-450r-/267-333/RBV: Kowdley et al. AASLD 2012

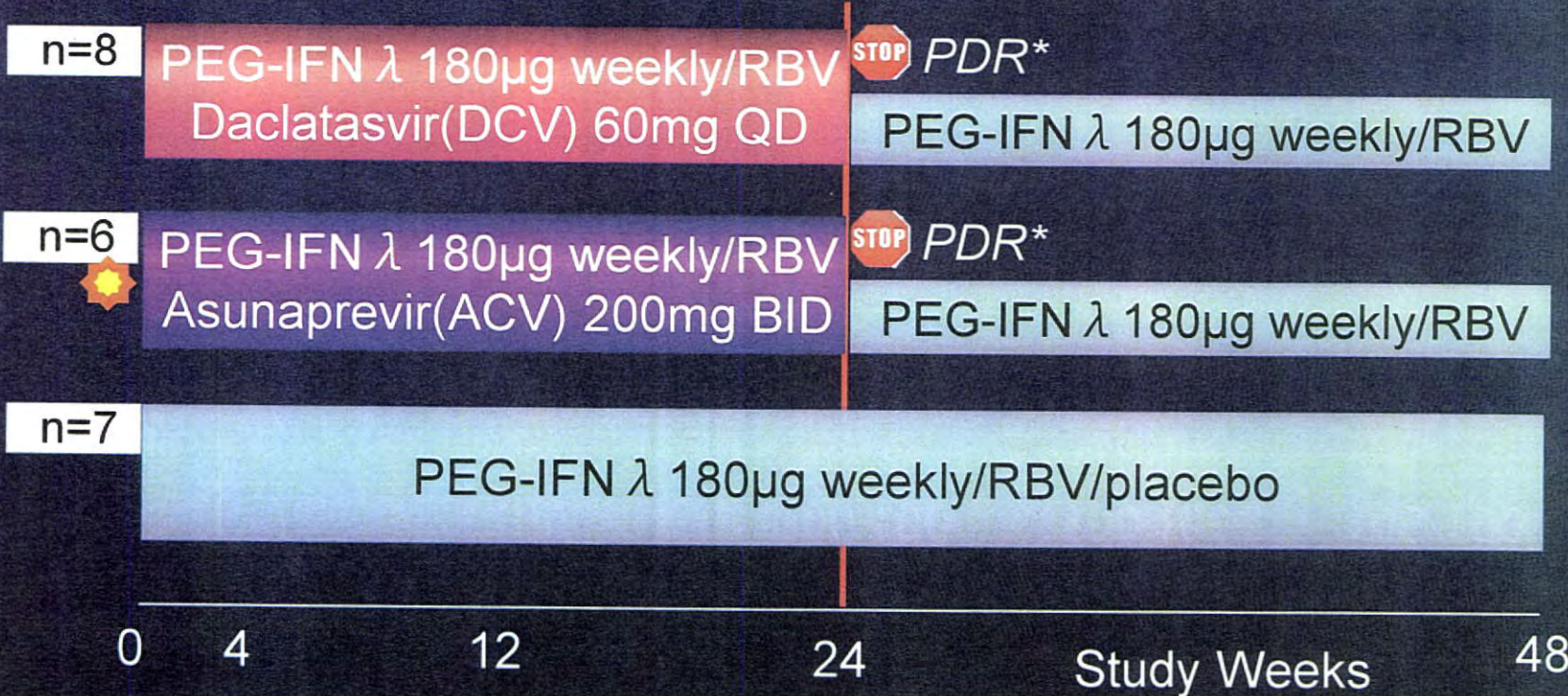
GS-7977(SOF)/DCV: Sulkowski et al. AASLD 2012

BI201335/BI207127: Zeuzem et al. EASL 2012&AASLD 2012

GS-7977(SOF)/RBV: Gane et al. AASLD 2012

D-LITE Japanese Sub-Study – Peg-IFN Lambda plus DCV or ASV in Naïve G1b Patients

*PDR = protocol-defined response: undetectable
wk4 HCV RNA <25 IU/mL, wk 12 <10 IU/mL



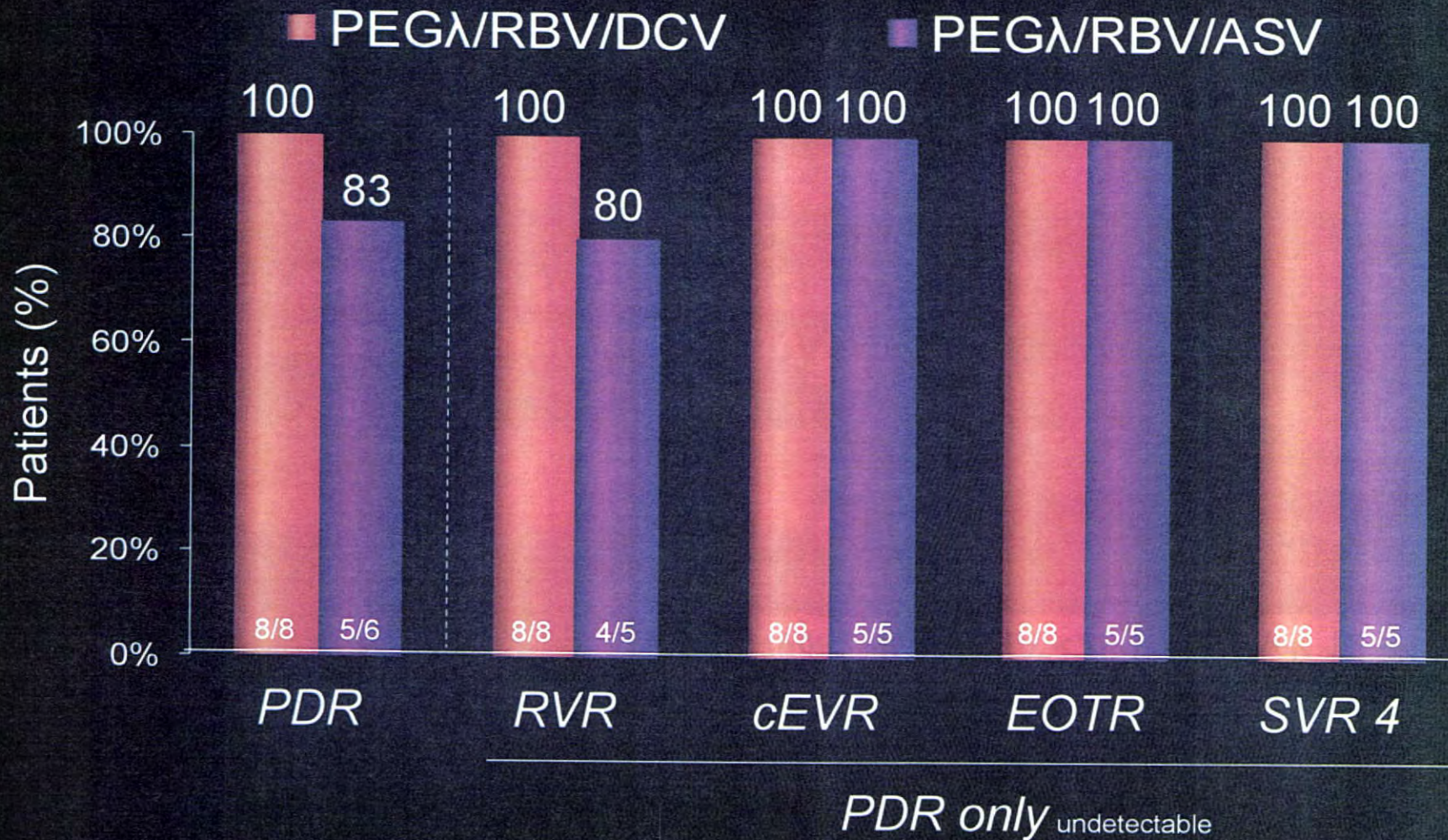
★ Randomization

rs12979860 IL28B non-CC: 各群2例

Izumi N et al. AASLD2012, oral #234, Auditorium

D-LITE Japanese Sub-Study – Virologic Response

Peg-IFN Lambda plus DCV or ASV in Naïve G1b Patients



-78-

undetectable
 PDR: wk4 HCV RNA <25 IU/mL, wk 12 <10 IU/mL

Izumi N et al. AASLD2012, oral #234, Auditorium

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について（案）

肝炎治療戦略会議

平成24年11月27日

1. はじめに

我が国では、B型・C型ウイルス性肝炎について、早期発見・早期治療の推進を目的として、平成20年度からインターフェロン医療費助成を柱とした肝炎総合対策を実施している。

これまでに、本会議では、「肝炎研究7カ年戦略」の取りまとめ（第2回）、C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与（72週投与）に関する取りまとめ、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療、C型慢性肝疾患に対する複数回治療に関する取りまとめ（第6回）、B型慢性活動性肝炎に対するペグインターフェロン治療に関する取りまとめ（第7回）、C型慢性肝炎に対するテラプレビルを含む3剤併用療法、「肝炎研究10カ年戦略」の取りまとめ（第8回）を行ってきた。

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与については、第6回肝炎治療戦略会議において、当時の知見に基づき議論を行い、有効性については一定の見解が得られていないとの結論を取りまとめたところである。

一方、平成24年度の薬害肝炎全国原告団・弁護団と厚生労働大臣との定期協議において、原告団・弁護団より発癌抑制目的のインターフェロンの少量長期投与について、医療費助成の対象にしてほしいとの要請が寄せられた。これを受け、厚生労働大臣より、前回の議論以降3年近くが経過していることから、これまでの知見を整理してエビデンスを明らかにするために、専門家の会議でしっかりと検討させる旨、回答があったところである。

以上のような状況を背景として、本肝炎治療戦略会議において、発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、医学的知見をとりまとめた。

2. 発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性について

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与の有効性について、前回の議論した時から新たになった主な知見は以下のようなものであった。

海外からの報告

OHALT-C試験^{1) 2)};

根治目的のインターフェロン治療を行ったものの、効果が無かった線維化進行例について、ペグインターフェロン $\alpha 2a$ (90 μg) を3.5年投与した群と投与しない群を、前向きに比較した大規模試験。

投与群・非投与群の全体の比較では、両群で発癌率に有意差は認められず、投与群で生存率の低下が認められた。

肝硬変症例のみで解析を行うと非投与群に比較して投与群で発癌率の低下が認められたが、肝疾患関連死亡率の改善は認められなかった。

慢性肝炎症例のみで解析すると、投与群・非投与群で発癌率に有意差は認められず、投与群で生存率の低下が認められた。この原因として肝疾患以外の原因が関与していた。

OEPIC試験³⁾

根治目的のインターフェロン治療を行ったものの効果が無かった症例について、ペグインターフェロン $\alpha 2b$ (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与した群と投与しない群を最大5年観察した大規模前向き比較試験。

投与群・非投与群を比較したところ、両群で発癌率に有意差は認められなかった。しかし、門脈圧亢進症状を有する患者では、臨床的有効性（腹水貯留、静脈瘤破裂の発生抑制など）をもたらす可能性が考えられた。

我が国からの報告^{4) 5) 6)}

○3つの後ろ向き研究（単独施設；2研究、多施設共同研究；1施設）

これらの研究では、いずれもインターフェロン少量長期投与群（従来型インターフェロン300万単位週3回約3年投与、ペグインターフェロン90 μg 週1回か2週に1回投与1年間以上）では、非投与群と比較して、有意に肝癌発生が低下していた。

以上を踏まえ、議論を行ったところ、次のような見解となった。

発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性は、我が国の研究報告では、インターフェロン少量長期投与により、発癌抑制効果があったというものがあるが、インターフェロン少量長期投与により生存率を改善させているかどうかは明らかではない。また後ろ向き比較試験が主体であるため、バイアスが含まれている可能性も否定はできない。

よりバイアスがかからない、欧米の大規模前向き比較試験をみると、米国のHALT-C試験では、肝硬変群で長期の観察を行ったところ、インターフェロン少量長期投与群で肝発癌率の低下が認められたとの報告がある一方で、欧州のEPI C試験では、インターフェロン少量長期投与によって発癌は抑制しないとの結果であった。以上から、

欧米の大規模前向き比較試験の結果においても、インターフェロン少量長期投与によって発癌が低下するかどうかについて、一定の見解が得られていない。

また、HALT-C試験の解析によると、肝発癌率が下がった群（肝硬変群）においてさえも、生存率の改善は明らかではなく、一部の群ではインターフェロン少量長期投与を行った方が、生存率が低下したとの報告も認められる。以上から、インターフェロン少量長期投与の有効性については、現時点で定まっていない。

3. 取りまとめ

○発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与の有効性については、我が国の研究において発癌抑制効果について肯定的な論文が認められる。しかし、我が国の報告は後ろ向き試験が主体であり、インターフェロン少量長期投与によって、生命予後の改善効果があるかは明らかではない。

○欧米の大規模前向き比較試験では、発癌抑制効果について、一定の見解が得られていない。

○また、発癌抑制効果のあった肝硬変群に限って解析された場合でも、生存率の改善は明らかでなく、全体の解析では、インターフェロン少量長期投与群の方が生存率が低下したとの報告が認められる。

○以上から、発癌抑制目的のインターフェロン少量長期投与についての有効性については、現時点で一定の見解が得られているとはいえず、引き続きデータ収集等を行っていく必要があると考えられる。

【参考文献】

- 1) Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C.
Lok AS et al, Gastroenterology 2011;140:840-849; quiz e812.
- 2) Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon.
Di Bisceglie et al, Hepatology 2011;53:1100-1108.
- 3) Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C.
Bruix J et al, Gastroenterology 2011;140:1990-1999.
- 4) Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.
Arase Y et al, J Med Virol 2007;79:1095-1102.
- 5) 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.
Nomura H et al, Hepatol Res 2007;37:490-497.
- 6) Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.
Izumi N et al, J Gastroenterol. 2012 Aug 9.
- 7) Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.
Di Bisceglie et al, N Engl J Med 2008;359:2429-2441.
- 8) C型肝炎治療ガイドライン (第1版)
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編



C 型肝炎治療ガイドライン

(第 1 版)

2012 年 5 月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

序 文

社団法人日本肝臓学会では、これまで、『慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド』、『NASH・NAFLDの診療ガイド』、『肝癌診療マニュアル』を発刊しておりますが、肝臓学会としての公式なガイドラインは『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン』のみで、肝炎に関するガイドラインは作成していませんでした。

肝臓学の研究を進める学術団体として、肝炎の診断・治療に関する公式な見解を表明することは必須のことと考え、平成23年(2011年)10月19日の定例理事会において、肝炎診療ガイドライン作成委員会の設置が承認されました。

肝炎診療ガイドライン作成委員会では、会員の皆様が現在最も必要としているC型肝炎治療に関するものをまず早急に作成しようと考え、この度、『C型肝炎治療ガイドライン(第1版)』として取りまとめました。本ガイドラインが、全国の診療の場において活用されることを望みます。

この領域はデータの集積とともに急速に変化する領域ですので、エビデンスレベルもこれにしたがって変化することから、示さないこととしました。今後、エビデンスの集積に伴い、適宜改定を行っていく予定です。

なお、本ガイドラインの無断掲載を禁止いたします。

2012年5月

社団法人日本肝臓学会
理事長 小池 和彦
肝炎診療ガイドライン作成委員会
委員長 滝川 一

C型肝炎治療ガイドライン（第1版） 目次

第1章 概 要	1
第2章 IFN 治療	
1 治療薬—インターフェロン	4
2 治療薬—リバビリン	10
3 治療薬—テラプレビル	12
4 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量	17
5 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量以外	24
6 再治療	24
7 肝硬変の治療	28
8 ALT 正常例への対応	32
第3章 肝庇護療法	34
第4章 瀉血療法	36
文 献	37
資料 1 治療フローチャート	55
資料 2 治療中止基準	57
資料 3 ウイルス学的反応の定義	58
資料 4 HCV についての外注検査	59
参考資料 平成 23 年度厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野） ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による 平成 24 年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン	60
● 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会委員一覧	61

第1章 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患者の9割以上、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稀であり(年率0.2%)、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。インターフェロン(interferon; 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³、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。その後、PCR法という画期的なウイルス検出法の開発により、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⁴、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た⁵⁻⁸。

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。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つて著効(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が排除できない。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 α -2b+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など副作用も増加した⁹⁻¹³。一方で、現在、わが国において第2世代プロテアーゼ阻害剤(TMC435¹⁴、MK7009¹⁵、BI-201335)とPeg-IFN+リバビリンとの3剤併用療法、ならびにIFN freeであるプロテアーゼ阻害剤/NS5A阻害剤の内服剤による抗ウイルス療法¹⁶などの臨床試験が進んでいる。こうした次世代DAA(s) (direct anti-viral agents)は、副作用が非常に少なく、また初回治療のSVR率80%以上と更なる抗ウイルス効果の向上が報告されており、今後期待がもたれる。

C型肝炎の治療方針は、以上の現況を踏まえ、個々の症例における現時点での抗ウイルス療法の適応を十分に考慮した上で決定する必要がある。

1 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上昇を伴って緩徐に進み、線維化の進展とともに発癌リスクも高率になる⁸。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、肝の炎症を反映するALT値が上昇している症例(ALT 30 IU/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)は、原則として全例 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象となる。ALT 30 IU/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(p32「ALT 正常例への対応」参照)。

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⁶⁻⁷。したがって、これらの因子を多くもつ症例では、発癌リスクが特に高く、早期に抗ウイルス療法の導入が考慮されるべきである。

2 C 型肝炎に対する基本的治療方針

本ガイドラインでは C 型肝炎における発癌リスクを考慮して、C 型慢性肝炎患者を高年齢・非高年齢、および線維化進展例・軽度例に分けて治療方針を策定した(p55「資料 1 治療フローチャート」参照)。C 型肝炎における肝発癌解析において、高年齢の定義は、55 歳、60 歳あるいは 65 歳以上など一定ではないが、一般に、高年齢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、テラプレビルの国内臨床試験が 65 歳以下を対象としていること¹¹、および 65 歳を超えると肝発癌率が上昇すること¹⁷などに基づいて、“66 歳以上”を高年齢と定義した。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、中発癌リスク群(高齢または線維化進展例)においても、早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。ただし、特に発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例では治療効果不良例があり、抗ウイルス療法を導入した場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。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、速やかな抗ウイルス療法の導入は必ずしも必要でなく、次世代 DAAs への待機が可能な症例もあることから、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 IU/L 超)の場合は、Peg-IFN (IFN)少量長期投与(p4「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝庇護剤(SNMC、UDCA)(p34「肝庇護療法」参照)の投与を行う。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(p36「瀉血療法」参照)。これらの治療によって、ALT を 30 IU/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 IU/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(p57「資料 2 治療中止基準」参照)^{18, 19}。

【Recommendation】

- 1) ALT 値上昇例(ALT 30 IU/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 型慢性肝炎患者は、原則として全例抗ウイルス療法の治療対象である。
- 2) ALT 30 IU/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。
- 3) 高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では、治療への寛容性を考慮しつつ、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。
- 4) 高齢者や線維化進展例に抗ウイルス療法を導入する場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療効果不良例を早期に見極める治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。
- 5) 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。
- 6) 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、Peg-IFN (IFN) 少量長期投与あるいは肝庇護剤(SNMC、UDCA)の投与を行う。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。
- 7) 治療中止基準: Peg-IFN (IFN)少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善(40 IU/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。

第2章 IFN 治療

1 治療薬 - インターフェロン(interferon; IFN)

C 型慢性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。

(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²⁰。したがって、C 型慢性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應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²¹⁻²³。

(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²⁴。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。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 μ g/kg/週が標準投与量である。

(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²⁵。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²⁶⁻²⁸。したがって、うつなどで IFN α が投与できない症例では、天然型 IFN β を用いた IFN 治療が推奨される。

また、Peg-IFN α +リバビリン療法無効例の 15% に IFN α に対する中和抗体が検出されたとの報告がある²⁹。IFN α 中和抗体は IFN β の抗ウイルス活性を阻害しないため、この中和抗体が原因となり Peg-IFN α +リバビリン療法が無効となる症例では、天然型 IFN β への切り替えが考慮される。

また天然型 IFN β は 1 日 2 分割投与で用いられることがあり、HCV 動態からみた抗ウイルス効果は 1 日 1 回投与に比し強力である³⁰。Peg-IFN α +リバビリン療法の導入療法として IFN β 2 分割投与が試みられている³¹。

(4) IFN の抗ウイルス作用³²⁻³⁴

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ると考えられている。

(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³⁵。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³⁶。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³⁷⁻³⁹、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 の副作用プロフィールは非 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⁴⁰。

【Recommendation】

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) うつ症状など IFN α 不耐応の症例では IFN β の投与を考慮する。

(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⁴¹。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^{42,43}。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⁴⁴、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。

(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、また非 SVR でも ALT が正常化したいわゆる不完全着効群(n = 298)でも 10 年累積発症率は 2.0%と発症抑止効果が認められたと報告した⁶。同様の報告は Imaiら⁴⁵や Kasaharaら⁷からも報告され、IFN 投与による ALT 正常化群で発症抑止効果が認められた。また、Yoshidaらは 2,890 例の大規模後ろ向き研究により、IFN 投与およびそれによる SVR が発症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症抑止効果があることを示した⁸。また、IFN 着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、非着効例でも -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症抑止効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している⁴⁶。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を有意に軽減できることを示した⁴⁷。

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着効例における Peg-IFN α 少量維持療法の発症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⁴⁸。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着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、肝発症、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)⁴⁸。さらに本コホートにおける発症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%)に肝発症を認めたが、Peg-IFN α 少量維持療法群における累積 5 年肝発症率は 5.4%で、無治療群 5.0%との間に有意差はなかった(p = 0.78)⁴⁹。したがってこの段階では、Peg-IFN α +リバビリン併用療法の非着効例における 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症の抑制効果はないと結論された。同様の結果は、Peg-IFN α -2b を用いた検討でも確認されている⁵⁰。

しかし、最近 HALT-C 試験の追跡結果の報告が Lokらによりなされた⁵¹。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%)の肝発症を認めた。肝硬変・非肝硬変全体で見ると累積 7 年発症率は 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)、発症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 年肝発症率は 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、 $p = 0.26$)⁵¹。

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¹⁹。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¹⁹。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^{52,53}。

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 治療によって SVR が得られなくとも ALT 値の持続正常化によって肝発癌が有意に低下することが確認されており、Peg-IFN α -2a 単独療法の多施設共同研究では非肝硬変症例を含めても、またより短期の観察期間でも発癌抑制効果は有意であった。このように HALT-C 試験の結果とわが国における知見は解離しているが、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¹⁷、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⁵⁴、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、HALT-C 試験の結果の解釈には一定の注意が必要である。

(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¹⁷。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¹⁷。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肝炎の沈静化による肝発癌抑止をめざした IFN 単独長期療法が広く行われている。

高齢者における IFN の発癌抑止効果について、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¹⁸。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⁵⁶。

【Recommendation】

- 1) 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。
- 2) HCV が排除されなくても、天然型 IFN α 長期療法または Peg-IFN α -2a 単独長期療法により ALT または AFP が低下した症例では発癌リスクの低下が期待できる。

(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⁵⁶。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^{57, 58}。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⁵⁹。

【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。

(10) SVR が得られた後のフォローアップの必要性

SVR は IFN 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 (p58「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。SVR 例における HCV RNA の陰性化は通常持続的であり、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^{60, 61}。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⁶²⁻⁶⁶。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。

先に述べたように、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^{6-8, 45, 46}。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^{8, 17, 46, 67-71}、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、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。

【Recommendation】

ウイルス学的着効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着効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。

2 治療薬 -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⁷²。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⁷³。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⁷⁴⁻⁷⁶。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⁷⁷。

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^{78, 79}。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。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^{80, 81}。

(1) 治療成績

Peg-IFN とリバビリン併用療法の有効性は 2 つの国内第三相臨床試験で報告されている^{82, 83}。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^{83, 84}。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⁸⁵。

(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⁸⁰。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^{80, 81}。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⁸⁰。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(p20「初回治療-ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量、(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法、C. 薬剤投与量と治療効果」参照)。

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⁸⁹。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】

- 1) 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、治療終了後の再燃率も著明に低下する。
- 2) 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。

- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

3 治療薬 - 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⁹⁰。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⁹¹。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。

(1) 治療成績

A. 初回治療例

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 III 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(表 1)¹¹。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)。

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(表

2) (RVR、eRVRについてはp58「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。

B. 前治療再燃例、無効例

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(表3)⁹。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。

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)。

【Recommendation】

- 1) 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。
- 2) 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。

(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、皮膚症状と貧血である。

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⁹²。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、軽微なものであつて

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, 93}。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¹¹。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⁹⁴。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^{9, 11}、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⁹。

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。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。

【Recommendation】

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

(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(表 4)ほか、併用注意薬も多数存在する⁹⁶。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) 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⁹⁶⁻⁹⁸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^{99, 100}。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¹⁰¹。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^{97, 98}。

表 1 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に対する治療成績 (SVR 率, %)

	(文献 ¹¹ より)		
	テラプレビル+Peg-IFN α -2b +リバビリン 3 剤併用 24 週	Peg-IFN α -2b +リバビリン 2 剤併用 48 週	P
SVR	73.0	49.2	0.002
Relapse	16.7	22.2	
Breakthrough	3.2	1.6	
Non-response	0.8	20.6	<0.0001

表 2 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の RVR・eRVR 達成率別にみた治療成績 (SVR 率, %)

	RVR		eRVR	
	達成	非達成	達成	非達成
初回治療	75% (81/108)	61% (11/18)	80% (70/88)	58% (22/38)
再燃	92% (90/98)	55% (6/11)	96% (84/88)	57% (12/21)
無効	39% (9/23)	22% (2/9)	47% (9/19)	15% (2/13)

表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・無効例に対する治療成績(SVR率、%) (文献⁹より)

	前治療再燃例	前治療無効例
SVR	88.1	34.4
Relapse	7.3	40.6
Breakthrough	0.9	18.8
Non-response	0.9	6.3

表4 テラプレビルとの併用禁忌薬及び主な商品名 (文献⁹⁵より)

併用禁忌薬	主な商品名
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン
ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール
フレカイニド酢酸塩	タンボコール
プロパフェノン塩酸塩	プロノン等
アミオダロン塩酸塩	アンカロン
ピモジド	オーラップ
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
エルゴメリンマレイン酸塩	エルゴメリンマレイン酸塩
メチルエルゴメリンマレイン酸塩	メテルギン等
トリアノラム	ハルシオン等
ロバスタチン/シンバスタチン	リポバス等
アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール, カデュエット
アルフゾシンバルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ
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
プロナンセリン	ロナセン
コルヒチン(肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合)	コルヒチン
リファンピシン	アプテシン, リファジン, リマクタン等

4 初回治療 –ゲノタイプ1型・高ウイルス量

難治性であるゲノタイプ1型・高ウイルス量(リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml以上、HCVコア抗原で300 fmol/l以上)症例に対しては、HCV選択的抗ウイルス剤である酵素阻害剤(プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤)をはじめ、新たなIFN製剤、リバビリンのプロドラッグ、免疫賦活作用の増強を目的とした薬剤など、多数の薬剤が開発中であるが、現在一般臨床で使用できるのは、IFN製剤をプラットフォームにした抗ウイルス療法、即ち、Peg-IFN(IFN)±リバビリン±テラプレビルである。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、多数例での詳細な検討により、ウイルス因子、宿主因子ならびに薬剤因子と治療効果や副作用との関係が明らかになり、現在、Peg-IFN+リバビリン併用療法では、従来のウイルスゲノタイプ・ウイルス量に従った画一的な治療から、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。また、2009年には、うつ症状などの副作用が少なく、比較的安全性が高いIFNβ+リバビリン併用療法も保険適用となった。

2011年にはわが国においてテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が使用可能となった。Peg-IFN+リバビリンにテラプレビルを併用することで、治療効果は向上し、さらに治療期間も48週(72週)から24週に短縮されたが、高度の貧血ならびに重篤な皮膚病変などの副作用が加わった。また、わが国で行われたテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法の臨床試験では、65歳以下、血小板数10万/μl以上の症例が対象であったため、発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例における治療効果ならびに副作用については今後科学的根拠の集積が必要である。

また、現在、治療開始前に効果を予測する指標としてIL28BのSNP、HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異が重要であることが広く認識されている。したがって、保険適用にはなっていないものの、可能であれば、治療前にIL28BのSNP測定、HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異測定を行った上で、抗ウイルス療法の適応を決めることが望ましい。IL28B、HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異の測定は外注により検査可能である(p59「資料4 HCVについての外注検査」参照)。

(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法

A. 治療開始前の因子による治療効果予測

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を治療開始前に予測するための因子は、宿主側の因子、ウイルス側の因子に分けられる。宿主側因子としてはまず、宿主遺伝子のIL28B SNPの測定が有用である。rs8099917においてマイナーアレルのGを有する患者群(TG/GG)は、Gを持たないメジャーアレルの患者群(TT)に比し、Peg-IFN+リバビリン併用療法に抵抗性であることがわかっている¹⁰²⁻¹⁰⁴。その他、年齢、線維化の程度が抗ウイルス効果の予測因子となる¹⁰⁵。非高齢あるいは線維化非進展例のSVR率は比較的高率であり、高齢あるいは線維化進展例のSVR率は総じて低い。また、高齢者の中でも、特に高齢女性でのSVR率が低いことが知られている^{106,107}。

一方、ウイルス側因子では、HCV core領域の70番・91番のアミノ酸変異^{108,109}、HCV NS5A領域

(IFN 感受性領域、interferon sensitivity determining region: ISDR) のアミノ酸変異¹¹⁰⁻¹¹²が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。HCV core 領域の 70 番アミノ酸が野生型の症例、また HCV NS5A 領域に変異が多い症例ほど Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果が高い。HCV NS5A 領域の ISDR 以外のアミノ酸変異(IFN/RBV resistance-determining region: IRRDR)も同療法の治療効果に関与することが知られている¹¹³。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始前には、宿主側因子として IL28B SNP、年齢、線維化の程度などが抗ウイルス効果予測因子となる。ウイルス側因子では、HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸変異、HCV NS5A 領域のアミノ酸変異が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。
- 2) 可能であれば、IL28B SNP、HCV core 領域・NS5A 領域のアミノ酸変異を測定し、治療効果をより正確に予測することが望ましい。ただし、これらの測定は外注検査により可能ではあるが、保険適用外である。

B. 治療開始後の反応性による治療効果予測 ～レスポンスガイドセラピーと治療中止基準～

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始後には、個々の症例における治療への反応性、即ち、HCV RNA dynamics が、SVR に対する良好な指標となる¹¹⁴。Peg-IFN+RBV 併用療法では、耐性変異ウイルス出現のリスクが低いと見られるため、まず治療を導入し、その上で治療への反応性を指標として治療方針を立てることが可能であり、かつ有用である(レスポンスガイドセラピー)。また、Peg-IFN+リバビリン併用療法は患者に対する身体的・経済的負担が大きいため、HCV RNA 量の減少率が極めて不良であり SVR が望めない症例では、治療中止基準を考慮して SVR を目指した抗ウイルス療法を早期に終了することが推奨される。

Peg-IFN+RBV 併用療法(48 週投与)の国内臨床試験では amplicor 法で HCV RNA が測定されているが、投与開始後 12 週までに HCV RNA が陰性化した症例の 7 割以上において SVR が得られた反面、12 週以降の陰性化例では SVR は低率となり、24 週で HCV RNA が陰性化しない症例では SVR を認めなかった^{82, 83}。海外の臨床試験においても、特に治療開始後 12 週での EVR(early viral response; p58「ウイルス学的反応の定義」参照)、すなわち HCV RNA 陰性化(complete EVR)ないし 2 log 以上の減少(partial EVR)が SVR 率に密接に関与することが報告された¹¹⁵。これを受けて米国肝臓学会(AASLD)のガイドラインでは、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法(48 週)において、12 週で HCV RNA 量が 2 log 以上減少しない症例は治療中止を検討するよう推奨している¹¹⁶。また 12 週で HCV RNA の陰性化が得られない症例では、24 週の HCV RNA が陽性であれば治療を終了すべきであるとしている¹¹⁶。

一方、HCV RNA が 13~24 週に陰性化する症例に対しては、治療期間を 72 週まで延長投与することにより、SVR 率が向上することが明らかとなっている¹¹⁷⁻¹²⁰。さらに real-time PCR 法で HCV RNA が 24 週以降 36 週までに陰性化した群においても SVR が得られることから、わが国では、HCV RNA

の陰性化が13~36週までに得られた症例に対しては、72週の延長投与が推奨されている。また、延長投与は、特にHCV core領域の70番・91番のアミノ酸が変異型、HCV NS5A領域のISDRが野生型である群において有用であったとの報告もある¹²¹。なお、治療開始9週から12週にHCV RNAが陰性化した線維化進展例や高齢女性では、投与を48週で終了すると再燃率が高い。したがってこうした症例では、保険適用はないものの、72週延長投与も選択肢と考えられる¹²²。

近年、real-time PCR法により幅広いHCV RNA量測定が可能になり、個々の症例における治療への反応性を、治療開始12週よりも早期のHCV RNA量減少率で評価できる可能性が示唆されている。すなわち、レスポンスガイドセラピーを施行したPeg-IFN+リバビリン併用療法におけるSVR率を、治療開始4週時点でのHCV RNA減少率別にみると、HCV RNA減少が1 log未満、1~2 log、2~3 log、3~4 log、4 log以上(ただしHCV RNA陽性)でSVR率はそれぞれ4%、18%、55%、66%、89%となり、HCV RNAが陰性となった症例では100%のSVRであったと報告され、治療開始4週でのHCV RNA減少率とSVR率の間には、強い相関が認められている($p < 0.001$) (表1)¹¹⁴。一方、同療法において、HCV RNA量低下が治療開始8週で1 log未満、あるいは12週で2 log未満の症例では24週でのHCV RNA陰性化はみられなかったことから、このような症例では、8週あるいは12週の時点で、少なくともSVRを目指した抗ウイルス療法は終了することが推奨される(p57「資料2 治療中止基準」参照)。

しかしその一方で、高齢者や線維化が進行し肝細胞癌発生リスクの高い症例では、SVRではなく生化学的改善を目指して、Peg-IFN+リバビリン併用療法を中止せず継続することも考慮すべきである。わが国の成績では、ウイルス消失が得られなかった再燃例・無効例における治療終了後6カ月のALT正常化率は、それぞれ56% (5/9)・62% (8/13)であり、ALT正常化例では1例を除く全例で治療終了後2年まで長期のbiochemical responseが得られたと報告されている¹²³。したがって、肝細胞癌発生リスクの高い症例に対する併用療法において投与開始36週でAST/ALTの正常化が得られている場合、HCV RNAが陽性であっても48週まで治療を継続する意義はあると考えられる¹²²。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の開始後には、HCV RNA陰性化時期ならびに経時的なHCV RNA減少率が治療効果を予測する上で有用である。
- 2) 治療開始早期の効果予測として、4週時のHCV RNA減少率がSVRに対する良好な指標となる。
- 3) HCV RNAの陰性化が13~36週までに得られた症例に対しては72週の延長投与が推奨される。また、治療開始9週から12週にHCV RNAが陰性化した症例でも、線維化進展例や高齢女性では、48週投与では再燃率が高いため、保険適用外ではあるが、72週延長投与も選択肢である。
- 4) 治療中止基準:HCV RNA量低下が治療開始8週で1 log未満、あるいは12週で2 log未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12週で2 log以上のHCV RNA量低下を認めた場合も、36週までにHCV RNAの陰性化がない場合には治療を中止する。
- 5) ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後36週の時点でAST/ALTが正常化した症例では、

治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

C. 薬剤投与量と治療効果

海外の臨床試験では、Peg-IFN とリバビリンの投与量が治療効果に影響することが明らかにされている^{115, 124-127}。Peg-IFNならびにリバビリンの総投与量がともに予定投与量の80%以上であった症例では、それ以外の症例に比べSVR率が有意に高く(51% vs. 34%)、減量による治療効果への影響は、治療開始後12週以内に減量した症例で最も顕著であった²⁴。また、日本では、EVRに有意に関連するのは治療開始後12週のPeg-IFN投与量であり、リバビリン投与量には関連しないことが明らかにされ¹²⁸、Peg-IFN α -2bの平均投与量が1.2 μ g/kg未満では、用量依存性にEVRが低率となることが報告された。一方、ウイルス陰性化後の再燃率の抑制に対しては、リバビリン平均投与量が10 mg/kg/日以上以上の群の再燃率が13%(12 mg/kg/日以上は3%)であったのに対し、6 mg/kg/日未満では50%と高率であり、リバビリン投与量が再燃率と用量依存性に関連することが示されている¹²⁹。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法において、Peg-IFN 投与量が EVR に関連する。Peg-IFN α -2a は投与予定量の80%以上の投与量、Peg-IFN α -2b は1.2 μ g/kg以上の投与量で開始することが望ましい。
- 2) リバビリン投与量は治療終了後の再燃に関連する。リバビリン予定投与量の80%以上の投与、あるいは10 mg/kg/日以上(可能であれば12 mg/kg/日以上)の投与量を維持して治療を完遂することにより、治療終了後の再燃率が低下する。

(2) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法

わが国の臨床試験におけるIFN初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法のSVR率は73%(92/126例)であった(p12「テラプレビル」参照)⁹。前述のPeg-IFN+リバビリン併用療法に比し、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法による治療は、24週投与と短期間でより高いSVR率が得られ、治療効率の面で優れている。したがって、認容性があれば、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法は、IFN初回投与例に対する現時点での第一選択である。

テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の治療効果に関係する因子が検討され、IL28B SNPとHCV core領域の70番アミノ酸変異による個別化がきわめて有用であることが示されている¹³⁰。即ち、IL28B(rs8099917 SNP)がTTのメジャーアレルでは83.8%と高い著効率が得られるが、TGまたはGGのマイナーアレルでは27.6%の著効率であった。さらに、IL28B SNPのマイナーアレルで、HCV core領域の70番アミノ酸変異が野生株の症例では50%のSVR率であるが、変異型では11.8%のSVR率にとどまる。さらに、テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法で著効が得られなかった場合、半数以上の症例にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異がみられている(p15「テラプレビル—薬剤耐性」参照)。プロテアーゼ阻害剤間の交叉耐性の問題も指摘されており、AASLDのガイドラインで

は、プロテアーゼ阻害剤による再治療は行わないよう推奨している¹⁰¹。

以上のことから、テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法を予定している患者では、保険適用外ではあるが、可能であれば IL28B SNP・HCV core 領域アミノ酸変異を測定し、治療効果をより正確に予測した上で治療適応を決定するべきである。IL28B SNP がマイナーアレル(TG または GG)で、HCV core 領域の 70 番アミノ酸変異が変異型の症例では、原則としてテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法は推奨されない。

また、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法では、治療開始 4 週で HCV RNA 量が 3 logcopy/ml 以下にならない症例、12 週時に HCV RNA が陰性化しない症例、ならびに治療中に HCV RNA 量が 2 logcopy/ml 以上上昇する症例では、治療前からテラプレビル耐性ウイルスが存在している可能性があり¹³¹、治療の継続により、TMC435、MK-7009、BI-201335 など第 2 世代のプロテアーゼ阻害剤の耐性を獲得することがあるため、治療を中止すべきである(p57「資料2 治療中止基準」参照)。

欧米ではテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法について、いくつかの臨床試験(ADVANCE study⁹⁹、ILLUMINATE study¹³²)が行われた。この結果を受けて、AASLD のガイドラインでは、extended RVR (eRVR)達成の有無が良好な治療効果予測因子と考えられ、eRVR が得られた症例では 24 週投与、eRVR が得られなかった症例では、Peg-IFN+リバビリンを 24 週延長して 48 週投与とするレスポンスガイドセラピーが推奨されている¹⁰¹。また、Peg-IFN+リバビリン併用療法の null responder(治療中の HCV RNA 量低下が 2 log 未満)に対するテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法においても、48 週延長投与が推奨されている¹⁰¹。ただし、わが国では現在のところ、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法 48 週延長投与は保険適用とされていない(eRVR、null responder については p58「資料3 ウィルス学的反応の定義」参照)。

【Recommendation】

- 1) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法は、認容性があれば、IFN 初回投与例に対する現時点での第一選択である。
- 2) テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法では、IL28B SNP と HCV core 領域 70 番アミノ酸変異による個別化が有用であり、保険適用外ではあるが、測定が可能であれば、両者を測定した上で治療適応を決定するべきである。IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸の変異株を有する症例では、原則としてテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法は推奨されない。
- 3) 高齢者や線維化進展例におけるテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果ならびに副作用については、今後の検討を要する。現段階ではテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の肝硬変に対する保険適用はない。
- 4) 治療中止基準: テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法では、治療開始 4 週で HCV RNA 量が 3 logcopy/ml 以下にならない症例、12 週時に HCV RNA が陰性化しない症例、ならびに治療中に HCV RNA 量が 2 logcopy/ml 以上上昇する症例では、治療を中止すべきである。

(3) IFN β +リバビリン併用療法

わが国におけるゲノタイプ1型・高ウイルス量例に対するIFN β +リバビリン併用療法の臨床試験において、24週投与でSVR率19%と、IFN α +リバビリン併用療法に対する非劣勢が示され、副作用中止率は4%と比較的低率であった¹³³。また、IFN α 製剤に不耐容の“うつ病の既往又はうつ病の合併あるいはその疑いのあるC型肝炎難治例”に対する48週投与では、中止率は17%、SVR率は22%であったと報告されている¹³³。このように、うつ病の既往・合併、うつ病の疑いのある症例に対する有効性や安全性が確認されているため、こうした症例に対しては、IFN β +リバビリン併用療法が考慮されるべきである(p4「治療薬-インターフェロン」参照)。

【Recommendation】

うつ病の副作用が懸念される場合には、IFN β +リバビリン併用療法を考慮する。

(4) 初回治療における抗ウイルス療法の選択(p55「資料1 治療フローチャート」参照)

A. 高齢者

高発癌群であり、施行可能な抗ウイルス療法が早期に導入されるべきである。ただし副作用を生じる可能性、ウイルス排除ができない可能性について、治療前に十分に患者に説明する必要がある。高齢者におけるPeg-IFN+リバビリン併用療法48週治療のSVR率は、60～64歳では40～50%であり、60歳未満に比し同等であるが、65歳以上では約30%と低率である。しかし、高齢者においても、early responder(治療開始12週までにHCV RNA陰性化)では、SVR率は約80%と非高齢者と同等であり¹⁰⁵、late responder(治療開始13～24週にHCV RNA陰性化)においても、延長投与(72週投与)により、高齢者でも約50%にSVRが得られている¹¹⁸。このように、同じ高齢者でも、個々の症例で治療への反応性が異なり、また延長投与によりSVR率が改善するため、上記の治療中止基準を踏まえて、抗ウイルス療法を導入することが重要である。

具体的には、原則としてPeg-IFN+リバビリン併用療法を行う。ただし、貧血がなく(Hb 14 g/dl以上)、その他、治療への認容性が高いと考えられる場合には、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法も選択肢として考慮するが、65歳以上の症例での安全性は確認されていない。また、IL28B SNPのマイナーアレルでHCV core領域70番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、いずれの治療においても治療効果が極めて不良と予測されるため、抗ウイルス治療は行わず、治療待機とする 것도可能である。抗ウイルス治療を行わない場合、ALTが異常値であれば、前述の通り、Peg-IFNまたはIFNの少量長期投与(p4「治療薬-インターフェロン」参照)、あるいは肝底護剤(SNMC, UDCA)(p34「肝底護療法」参照)などによる治療を行う。また、貧血症例(Hb 12 g/dl未満)では、リバビリンを併用しないPeg-IFN(IFN)単独療法を考慮する。

【Recommendation】

- 1) 高齢者は発癌リスクが高く、抗ウイルス療法が早期に導入されるべきである。
- 2) 高齢者への抗ウイルス療法の導入にあたっては、治療前に効果予測と副作用を勘案して適応を決定するとともに、ウイルス排除ができない可能性について十分に患者に説明する必要がある。

- 3) 高齢者の初回治療では、原則として Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。
- 4) 高齢者において、IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸の変異株を有する場合には、治療待機とすることも可能である。この場合 ALT が異常値であれば Peg-IFN/IFN 少量長期投与、あるいは肝底療法を行う。

B. 非高齢者

発癌リスクが比較的低い非高齢者では、可能であれば IL28B SNP や HCV core アミノ酸変異、ISDR 変異などを測定し、次世代 DAAs も視野に入れて最も治療効果が高いと予測される薬剤での治療を考慮する。線維化進展例では、より積極的な抗ウイルス療法の導入が必要である。

具体的な治療法としては、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法が第1選択である。認容性が懸念され、かつ線維化が進展した症例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。うつ症状合併例では、IFN β +リバビリン併用療法を考慮する。一方、線維化軽度で発癌率が低いと予測される場合には、より効果が高いと予測される治療までの待機も可能である。また、治療導入の判断に苦慮する場合には IL28B SNP や HCV アミノ酸変異の測定が有用である。IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、原則として、積極的な抗ウイルス治療の導入は行わないことが推奨される。

【Recommendation】

- 1) 発癌リスクが比較的低い非高齢者では、可能であれば IL28B SNP や HCV core アミノ酸変異の測定により治療率を予測し、次世代 DAAs も視野に入れた上で治療適応を決定する。線維化進展例では、高齢者同様、より積極的な抗ウイルス療法の導入が必要であるが、線維化軽度例では、より効果が高いと予測される治療までの待機も可能である。
- 2) 非高齢者の初回治療では、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法が第1選択である。治療への認容性が懸念され、かつ線維化進展例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。
- 3) IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、原則として、積極的な抗ウイルス治療の導入は行わない。

表1 治療開始4週時 HCV RNA 減少量とレスポンスガイドセラピーによる SVR 率との関係(ゲノタイプ1型・高ウイルス量)¹¹⁴

HCV RNA 減少(Log)	1 log 未満	1~2 log	2~3 log	3~4 log	4 log 以上	HCV 陰性化
SVR 率	4% (2/53)	18% (10/55)	55% (48/87)	66% (58/88)	89% (70/79)	100% (29/29)

(HCV RNA 減少率 vs. SVR 率: $p < 0.001$)

5 初回治療 -ゲノタイプ1型・高ウイルス量以外

ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例以外のC型慢性肝炎症例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う場合、ゲノタイプ、ウイルス量の多寡にかかわらずSVR率に大きな差はない。欧米ではPeg-IFN+リバビリン療法が第一選択であるが、日本では低ウイルス量の初回治療ではIFN単独療法が第一選択とされている。

(1) ゲノタイプ1型・低ウイルス量

ゲノタイプ1型・低ウイルス量(リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml未満、HCVコア抗原で300 fmol/l未満)の症例に対してはPeg-IFN単独療法により50%以上の症例でSVRが得られる^{40, 134}。また従来型IFN単独療法24~48週投与でも約50%のSVRが得られる¹³⁵。Peg-IFN+リバビリン併用療法はゲノタイプ1型・低ウイルス量症例において80%以上のSVRが得られることが報告されているが¹³⁶、本邦では保険適用は認められていない。

(2) ゲノタイプ2型・低ウイルス量

ゲノタイプ2型・低ウイルス量の症例に対してはPeg-IFN単独療法により約90%の症例でSVRが得られる^{134, 137}。また従来型IFN単独療法投与でも同様に高いSVRが得られる。保険適用はないものの、Peg-IFN+リバビリン併用療法ではさらに高率にSVRが得られる。なお、治療期間は24週が標準的だが、投与早期(治療開始1~2週以内)にHCV RNAが陰性化する場合には治療期間を8~16週まで短縮することも可能である¹³⁸。

(3) ゲノタイプ2型・高ウイルス量

ゲノタイプ2型・高ウイルス量の症例に対してはPeg-IFN+リバビリン併用療法の効果が高い^{85, 139}。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¹³⁷。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例の初回治療にはPeg-IFN24~48週、あるいは従来型IFN単独24週の投与を行う。
- 2) ゲノタイプ2型・低ウイルス量の初回治療にはPeg-IFN24~48週、あるいは従来型IFN単独24週の投与を行う。HCV RNAが1~2週以内に陰性化した場合は投与期間を8~16週に短縮することも可能である。
- 3) 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もしくはIFNβ+リバビリン併用療法を24週行う。リバビリンを使うことが難しい場合はPeg-IFN単独療法(24~48週)を施行することも可能である。

6 再治療

(1) ゲノタイプ1型・高ウイルス量

IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非善効例に対する再治療の効果は、前回治療時の治療への

反応性が最も良い指標となる¹⁴⁰⁻¹⁴²。非著効例の前治療の反応性は、“relapse”(HCV RNA が治療中いったん陰性化した後治療終了後に再出現)ならびに“non-responder(無効)”(治療中に HCV RNA の陰性化なし)に大別される。さらに、“non-responder(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¹⁰¹(p58「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。なお、リバビリンを使用しなかった既治療例、すなわち IFN ならびに PEG-IFN 単独療法の既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。

欧米を中心とする Epic study において、IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非著効例(ゲノタイプ 1 型、METAVIR score F2-F4)に対する PEG-IFN+リバビリン併用 48 週投与による再治療が検討され、前回 relapser の SVR 率 23%(56/243)に比し、non-responder の SVR 率は 4%(19/431)と低率であったことが報告された¹⁴²。一方、REPEAT study では、PEG-IFN α -2b+リバビリン併用療法で著効が得られなかった症例に対する PEG-IFN α -2a+リバビリン併用療法の治療期間別の有効性が検討され、72 週投与群の SVR 率は 16%と、48 週投与の 8%に比し高率であったと報告された¹⁴⁰。また、PEG-IFN+リバビリン併用療法非著効に対する同療法のレスポンスガイドセラピーによる再治療の検討では、前回 relapser の SVR 率 63%(20/32)に対し、non-responder の SVR 率は 13%(3/24)と低く、さらに null responder では 16 例中 1 例も SVR を認めなかったと報告されている¹⁴¹。このように、リバビリン併用療法の非著効例に対する PEG-IFN+リバビリン併用療法の再治療で SVR を得るためには、前治療が null response でないことが必要条件である。また前治療で延長投与を受けていない症例が良い適応である。

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法による再治療においても、前治療の反応性が極めて重要である。PEG-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかったゲノタイプ 1 型 C 型肝炎例に対するテラプレビルの標準治療(テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 12 週 Peg-IFN α -2a+リバビリンを併用; T12PR24)による再治療では、前回 relapser の SVR 率 69%(29/42)に対し、non-responder の SVR 率は 39%(26/66)と低率であった(PROVE3 study)¹³。また、わが国における臨床試験では、前治療が PEG-IFN+リバビリン併用療法であった症例に限れば、前回 relapser で 86%(68/79)、non-responder で 28%(8/29) の SVR 率であった。一方、欧米において、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 週投与の臨床試験が行われている (REALIZE study)¹⁰⁰。テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 36 週 Peg-IFN(-2a+リバビリンを併用する群(T12PR48)、および Peg-IFN(-2a の 4 週先行投与の後にテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 32 週 Peg-IFN(-2a+リバビリンを併用する群(Lead-in T12PR48)とを、対照群である Peg-IFN α -2a+リバビリン 48 週投与(PR48)と比較したものであるが、この結果、T12PR48/ Lead-in T12PR48/ PR48 の前治療効

果別の SVR 率はそれぞれ、relapser で 83%/88%/24%、partial responder で 59%/54%/15%、null responder で 29%/33%/5%であり、Lead-in の有無にかかわらず、前治療効果が 3 剤併用療法における強力な効果予測因子となることが示されている。さらに、前治療効果別に IL28B SNP と治療効果との関係も検討され、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¹⁴³(前治療 relapser: 88%/85%/85%、partial responder:63%/58%/71%、null responder:40%/29%/31%)。また、PEG-IFN+リバビリン併用療法非著効ゲノタイプ 1 型症例に対して、前治療 null responder あるいは eRVR が達成されなかった症例では延長投与(T12PR48)、それ以外では標準投与(T12PR24)としたテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用による再治療の臨床試験では、SVR 率は、前治療 relapser で 97% (28/29)、partial responder で 55% (16/29)、null responder で 37% (19/51)であった¹⁴⁴。

このように、前治療効果は、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、非常に重要な治療効果予測因子である。また、前治療 null responder では、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法の著効率は 48 週治療においても 3 割程度にとどまり、本邦における 24 週治療ではより低率となることが予想される。ことに前治療 null responder の高齢者では副作用の懸念もあり、3 剤併用療法の適応については慎重に検討するべきである。

(2) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量症例・再治療における抗ウイルス療法の選択 (p55 資料 1 「治療フローチャート」参照)

A. 高齢者

原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を行うが、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。IFN+リバビリン併用療法の non-responder では、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療により治療効果が得られると報告されているが^{145, 146}、前治療 null responder では、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療では著効は期待できない。前治療 null responder に対するテラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法では、治療中止基準を念頭に入れた治療導入も可能であるが、副作用に対する懸念があり、また治療効果が低いことが予測されるため、抗ウイルス療法については原則として次世代 DAAs による治療を待機することが望ましい。しかしその一方で、高齢者は肝細胞癌発症リスクが高いため、ウイルス排除が困難な場合は、生化学的改善効果・発癌抑制を目指して Peg-IFN または IFN の少量長期投与 (p4「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝底護剤 (SNMC, UDCA) (p34「肝底護療法」参照) などによる治療を行うべきである。

B. 非高齢者

本邦における 3 剤併用療法 24 週投与の成績では、前述の通り、前治療 PEG-IFN+リバビリン併用療法の relapser における SVR 率は 86%であり、高い有効性が示されている^{9, 147}。一方、前治療 PEG-IFN+リバビリン併用療法の non-responder 全体の SVR 率は 28%であるが、partial responder であれば、より高率の SVR 率が期待できる。したがって、前治療 relapser あるいは partial responder では、

テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法が第1選択となる。3 剤併用の治療への認容性が許さない場合には、線維化が進展していればPEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する必要があるが、線維化が軽度の例では次世代 DAAs への待機も可能である。

前治療 null responder では、上述の通り、3 剤併用療法 24 週投与においても、治療効果はかなり低いことが予想される⁹。したがって、前治療 null responder の線維化進展例では、可能であればテラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮するが、線維化が進展していなければ、原則として、次世代 DAAs への待機とする。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量の IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する再治療では、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる (IFN ならびに PEG-IFN 単独療法の既治療例に対するリバビリン併用療法による再治療では、原則として、初回投与における治療方針に従った治療を行う)。
- 2) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・高齢者の再治療: 前治療 relapser あるいは partial responder の場合、原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を行うが、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。
- 3) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・高齢者の再治療: 前治療 null response の場合、十分な抗ウイルス効果は期待できないため、抗ウイルス療法については治療待機を考慮し、ALT 値異常例では Peg-IFN または IFN 少量長期投与、あるいは肝庇護剤による治療を行うべきである。
- 4) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・非高齢者の再治療: 前治療 relapser あるいは partial responder の場合、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法が第1選択となる。ただし、3 剤併用の治療への認容性が許さない場合には、線維化が進展していれば PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する必要があるが、線維化が軽度の例では次世代 DAAs への待機も可能である。
- 5) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量・非高齢者の再治療: 前治療 null response の場合、線維化進展例では、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行うが、線維化が軽度例では、次世代 DAAs への待機とする。

(3) ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量

前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば、原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。うつ病・うつ症状など PEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFN の代わりに IFN β を使うことも可能である²⁶。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。認容性が許さない場合には、線維化進展例であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮するが、同剤による再治療の有効性については現時点では明らかなエビデンスはない。

(4) ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量

前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24 週投与) を行

う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法(24~48週投与)による再治療を考慮する。50%以上のSVR率が報告されている^{141, 148}。うつ病・うつ症状などPEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFNの代わりにIFN β を使うことも可能である²⁶。

(5) ゲノタイプ2型・低ウイルス量

前治療がIFNあるいはPEG-IFN単独療法であればPEG-IFN+リバビリン併用療法(24週投与)を行う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法(24~48週投与)による再治療を考慮する。初回治療同様の高いSVR率が報告されている^{85, 136}。ゲノタイプ2型・高ウイルス量と同様、うつ病・うつ症状などPEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFNの代わりにIFN β を使うことも可能である²⁶。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例では、原則として、前治療がIFNあるいはPEG-IFN単独療法であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法、前治療がリバビリン併用療法であれば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。3剤併用への認容性が許さない場合には、線維化進展例であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する。
- 2) ゲノタイプ2型ではウイルス量にかかわらず、前治療がIFNあるいはPEG-IFN単独療法であればPEG-IFN+リバビリン併用療法(24週投与)を行う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法(24~48週投与)による再治療を考慮する。
- 3) いずれにおいても、うつ病・うつ症状などPEG-IFN α に不耐の場合にはIFN β +リバビリン併用療法を24~48週行う。

7 肝硬変の治療

(1) 代償性肝硬変に対するIFN治療

肝予備能が保たれ、黄疸、腹水、肝性脳症、食道静脈瘤などの肝不全症状がない状態(Child-Pugh class A)を代償性肝硬変、肝不全症状を伴う状態(Child-Pugh class B, C)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、肝発癌の高危険群である。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IFN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⁹。しかし、肝線維化進展例はIFN抵抗性であり、肝硬変に合併する脾機能亢進症による汎血球減少はIFN治療の障害となる^{76, 79}。IFN治療によりウイルス学的効果が得られない場合、ALT値の改善や発癌抑制を目指したIFN少量持続療法への切り替えが必要となる。なお、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法の肝硬変に対する安全性は確立しておらず、肝硬変症例での保険適用はない。

A. Peg-IFN+リバビリン併用療法

海外では、以前より慢性肝炎と同様に代償性肝硬変に対しても Peg-IFN+リバビリン併用療法が標準治療となっている^{149, 150}。主に代償性肝硬変患者を対象にした Peg-IFN α -2b (1.0 μ g/kg/週) 単独投与とリバビリン(800 mg/日)併用療法の比較試験では、リバビリン併用群で高い有効性がみられている(SVR率 9.8% vs. 21.6%; $p=0.06$)¹⁵¹。また、ゲノタイプ 1/4 型の SVR 率 11% に対し、2/3 型の SVR 率は 67% と有意に高く ($p=0.001$)、SVR が得られた群は無効群に比較して有意に肝不全への進行が少ない(6.2% vs. 38.3%; $p=0.03$)。代償性肝硬変のみを対象にした Peg-IFN α -2a 180 μ g/週とリバビリン(600~1,200 mg/日)併用の臨床試験でも、ゲノタイプ 1/4 型に対し 2/3 型では有意に高い SVR 率が得られている(32% vs. 58%; $p=0.004$)¹⁵⁰。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¹⁵²。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。

肝線維化が高度であり、Peg-IFN α やリバビリンの投与量が制限される代償性肝硬変では、SVR を得るためにはより長期間の併用投与が必要である。代償性肝硬変においても Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始後の HCV RNA dynamics が、SVR に対する良好な指標となる^{153, 154}。したがって、慢性肝炎と同様に Peg-IFN+リバビリン併用療法への反応性に応じ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)が有用である。また、治療開始 12 週以上経過しても HCV RNA が陰性化せず、ウイルス排除が期待できない場合には、慢性肝炎と同様治療中止基準を考慮して、発癌抑制を目的とした IFN 少量長期投与への切り替えを検討する。代償性肝硬変における Peg-IFN+リバビリン併用療法の副作用では、インフルエンザ様症状、うつ状態、倦怠感、血球減少などの発現率は高いものの、安全性と認容性には慢性肝炎と大きな差はない^{149, 150}。しかし、脾機能亢進による汎血球減少が背景にあるため、貧血、好中球減少、血小板減少などの血球減少の程度が強く、両薬剤の減量を要する頻度が高い^{151, 153}。

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 -2b 投与中の減量・中止基準は、好中球数が 750/ μ l 未満または血小板数が 50,000/ μ l 未満で半量に減量、好中球数が 500/ μ l 未満・血小板数が 35,000/ μ l 未満・Hb が 8.5 g/dl 未満でリバビリンとともに中止となっている¹⁵⁵。リバビリンの投与開始量は、投与開始前の Hb が 14 g/dl 以上の場合、体重 60kg 以下では 600 mg、61~80kg で 800 mg、80kg 超では 1,000 mg であり、投与前の Hb が 14g/dl 未満の場合、体重に関わらずリバビリンの投与開始量を 200 mg 減量する。また、投与中に Hb 低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準は、Hb が 10 g/dl 未満で 200 mg(1,000 mg 投与例は 400 mg、

投与開始前の Hb が 14g/dl未満で 800mg 投与例は 400mg) 減量、8.5 g/dl 未満で中止となっている⁸¹。

代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2a の標準投与量は 90 μ g/週である。Peg-IFN α -2a 投与中の減量・中止基準は、好中球数が 1,000/ μ l 未満で 45 μ g/週に減量、750/ μ l 未満で 22.5 μ g/週に減量、好中球数が 500/ μ l 未満、血小板数が 50,000/ μ l 未満、Hb が 8.5 g/dl 未満でリバピリンとともに中止となっている¹⁵⁶。リバピリンの投与開始量は Peg-IFN α -2b の場合と同様である。また、投与中に Hb 低下がみられた場合のリバピリンの減量・中止基準は、投与開始 1~4 週時 11 g/dl 未満、または 5~48 週時 10 g/dl 未満の場合、400 mg (1,000 mg 投与例は 600 mg) 減量する。心疾患またはその既往がある場合、上記の基準に加えて、投与中に投与前値に比べ Hb 値 2 g/dl 以上の減少が 4 週持続する場合、400 mg (1,000 mg 投与例は 600 mg) 減量する。また、リバピリンを減量後、4 週経過しても 12 g/dl 未満の場合は中止する⁸⁰。

B. IFN 単独療法

ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量以外で、貧血やうつ状態などの副作用により Peg-IFN+リバピリン併用療法が困難な症例に対しては、IFN 単独療法を選択する。現在、1 型低ウイルス量および 2 型の代償性肝硬変に対しては、IFN β と天然型 IFN α 製剤 HLBI (human lymphoblastoid interferon) が保険適用となっている。1 型高ウイルス量 (IFN β では 100 KIU/ml 以上、HLBI では 500 KIU/ml 以上) に対する適用はない。対象である 1 型低ウイルス量あるいは 2 型の代償性肝硬変に対する IFN β の国内臨床試験では、126 回投与群における SVR 率は、1 型低ウイルス量群 (1 Meq/ml 未満) が 44% (8/18)、2 型高ウイルス量群 (1 Meq/ml 以上) が 19% (3/16)、2 型低ウイルス量群が 46% (6/13) であった¹⁵⁷。また、C 型代償性肝硬変患者を対象にした HLBI の国内多施設共同試験では、HLBI 600 万単位を 2 週連投後、300 万単位を週 3 回 46 週投与する長期投与群の SVR 率は、1 型低ウイルス量群 (100 KIU/ml 未満) が 50% (1/2)、2 型高ウイルス量群 (100 KIU/ml 以上) が 25% (3/12)、2 型低ウイルス群が 67% (4/6) であった¹⁵⁸。いずれの試験でも、より長期間の投与で有効性が高くなっている。また、ゲノタイプ 1 型よりも 2 型で、また 2 型でも高ウイルス量に比べ低ウイルス量でより有効性が高い。副作用による治療の中断率は慢性肝炎とほぼ同等であり、インフルエンザ様症状や臨床検査値の異常発現率は高いものの、肝硬変に特有の有害事象はみられていない。海外における PEG-IFN 単独治療による肝硬変の治療成績は、SVR 率および生化学的効果ともに従来の IFN 治療より高い。通常型 IFN α と Peg-IFN α -2a の治療成績を比較する無作為化前向き研究では、IFN α -2a 300 万単位週 3 回、Peg-IFN α -2a 90 μ g/週、180 μ g/週の各投与群の SVR 率はそれぞれ 8% (7/88)、15% (14/96)、30% (26/87) であるが、3 群間で治療に対する認容性に差はみられていない¹⁵⁹。

ウイルス排除を目指した治療では、HLBI 600 万単位を 2 週連日投与し、その後 300~600 万単位を週 3 回隔日投与する。HLBI 投与中の減量・中止基準は、血小板数が 30,000/ μ l 以上 50,000/ μ l 未満で減量または投与間隔を延長し、白血球数が 1,500/ μ l 未満、血小板数が 30,000/ μ l 未満、ALT 500 U/L 以上で中止となっている¹⁶⁰。IFN β は、通常初回投与量 600 万単位で投与を開始し、

投与後6週までは300~600万単位を連日、以後300万単位を週3回隔日投与する。IFN β 投与中の減量・中止基準は、白血球数が1,500/ μ l未満、好中球数が750/ μ l未満、血小板数が50,000/ μ l未満で減量または投与間隔を延長し、白血球数が1,000/ μ l未満、好中球数が500/ μ l未満、血小板数が25,000/ μ l未満で中止となっている¹³³。HLBI および IFN β ともにHCV RNAが12週以内に陰性化した症例は、慢性肝炎同様に48~72週長期投与する。

C. IFN少量維持療法(p4「治療薬—インターフェロン」参照)

Peg-IFN+リバビリン併用療法またはIFN単独療法により、12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は、ALT値の改善と発癌予防を目指したIFN少量維持療法に切り替える。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^{19, 47, 51}。しかし、全ての症例で効果が得られるわけではなく、投与開始6か月以内にALT値改善(40 IU/L以下)あるいはAFP値改善(10 ng/ml以下)を認めない場合は治療の中止を検討する。

(2) 非代償性肝硬変に対するIFN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^{161, 162}。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¹⁶³⁻¹⁶⁵。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 class A/B に対し class C では、治療に伴う重篤な感染症合併が報告されている¹⁶⁶。

(3) 血小板減少例に対する治療

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¹⁶⁷⁻¹⁶⁹。わが国では、主にChild-Pugh class 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¹⁶⁸⁻¹⁷⁰。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¹⁷¹が、わが国ではまだ臨床に導入されていない。

【Recommendation】

- 1) C型代償性肝硬変(Child-Pugh class A)では、肝発癌と肝不全の抑制を目指して積極的にIFN治療を行うのが望ましい。IFN治療中は血球減少など副作用の発現率が高いため、経過観察を慎重に行う。

- 2) C 型代償性肝硬変に対しては遺伝子型、ウイルス量に関係なく Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。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。投与期間は 48 週を基本とするが、慢性肝炎におけるレスポンスガイドセラピーと治療中止基準を参考にする。
- 3) 1 型低ウイルス量および 2 型の C 型代償性肝硬変でリバビリン併用が困難な症例に対しては、HLBI または IFN β による単独療法を行う。HLBI は 600 万単位を 2 週連日投与し、その後 300~600 万単位を週 3 回隔日投与する。IFN β は、通常 600 万単位で投与を開始し、1 日 600 万単位を 1 週、以後 300 万単位を 5 週連日、7 週目より 300 万単位を週 3 回隔日投与する。HLBI および IFN β ともに、HCV RNA が 12 週以内に陰性化した症例は、48~72 週長期投与する。
- 4) C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法または IFN 単独療法において、IFN 投与 12 週以上で HCV RNA が陰性化しない症例は、発癌予防を目的に HLBI 300 万単位を週 3 回隔日の長期投与を行う。投与開始 6 ヶ月以内に ALT 値改善(40 IU/L 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は、治療を中止する。
- 5) C 型非代償性肝硬変(Child-Pugh class B および C)では、IFN 治療の有効性は低い。特に Child-Pugh class 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ため、治療は推奨しない。
- 6) 血小板値が 5 万未満の C 型代償性肝硬変では、IFN の治療効果を考慮して、脾摘術あるいは脾動脈塞栓術を施行後に IFN 治療を行うことが可能である。

8 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 \pm 11 歳、ゲノタイプ 1 型/2 型:550/247 例、平均観察期間 36.2 \pm 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)¹⁷²。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^{173, 174}。

したがって ALT 30 IU/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の対象とすることが望ましい。一方、ALT 30 IU/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、少なくとも次世代 DAAs まで待機してもよい。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対象となる。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、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法の場合も ALT 正常例での高い治療効果が期待できると思われる。

【Recommendation】

ALT 正常例 (ALT 30 IU/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。

第3章 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。

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¹⁷⁶。

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^{176, 177}。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¹⁷⁶。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¹⁷⁸。

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^{179, 180}。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^{181, 182}。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¹⁸³。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^{183, 184}。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^{185, 186}。

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¹⁸⁷。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。

第4章 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ピ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¹⁸⁸。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¹⁸⁹。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^{190, 191}。組織学的検討では、長期的な瀉血療法は組織の進展防止¹⁹²、さらに改善を認めたと報告されている¹⁹³。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¹⁹⁰。

瀉血療法は、一般的には1回200~400mlを1~2週おきに行い、フェリチン値を20ng/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9~10g/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¹⁹⁴。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¹⁹⁵。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, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
2. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, 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;12:671-675.
3. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-1578.
4. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, 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.
5. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, Boyer N, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652-657.
6. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, 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;29:1124-1130.
7. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, 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;27:1394-1402.
8. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, 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;131:174-181.
9. Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Tsubota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:e134-e142.
10. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.

11. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012;56:78-84.
12. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
13. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-1303.
14. 林紀夫, 駒田裕二, 後藤章一郎. Primary analysis of TMC435 plus PEGIFN/RBV in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1 (DRAGON STUDY). *肝臓* 2011;52:A592.
15. 林紀夫, Mobashery N. HCV genotype 1 高ウイルス量の C 型慢性肝炎既治療患者における MK-7009 の Peg-IFN/Ribavirin 併用時の安全性及び有効性の検討. *日本消化器病学会雑誌* 2011;108:A930.
16. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742-748.
17. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518-527.
18. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007;79:1095-1102.
19. 泉並木, 山田剛太郎, 熊田博光. C 型肝炎症例における PEG-IFN α 2a 少量長期投与による肝発癌抑制効果の検討 全国多施設共同研究. *肝臓* 2011;52:A493.
20. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:390-399.
21. Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. *Cancer Drug Deliv* 1985;2:313-318.
22. Morgano A, Puppo F, Criscuolo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. *Med Sci Res* 1984;15:615-616.
23. 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;9:46-49.

24. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2008;28 Suppl 1:23-28.
25. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, 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;49:957-963.
26. Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, et al. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Intern Med* 2011;50:2083-2088.
27. Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Nomura N, Kawamura Y, 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;47:1827-1834.
28. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatol Res* 2012;42:241-247.
29. Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, Aizawa N, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, et al. Anti-interferon- α neutralizing antibody is strongly associated with non-response to pegylated interferon- α plus ribavirin in chronic hepatitis C including patients with interferon-responsive IL28B-type. *Hepatology* 2010;52 (Suppl):767A.
30. Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Tsuchiya K, Hamano K, Kanazawa N, et al. A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 2001;34:377-384.
31. Okushin H, Morii K, Uesaka K, Yuasa S. Twenty four-week peginterferon plus ribavirin after interferon-beta induction for genotype 1b chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2010;2:226-232.
32. Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 2006;344:119-130.
33. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-281.
34. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-264.
35. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.

36. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-123.
37. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643-652.
38. Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL, Jr. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000;7:211-217.
39. Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:277-294.
40. 堀隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 清澤研道, 林紀夫, 奥野忠雄. 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;50:655-672.
41. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
42. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, 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;138:116-122.
43. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108-115.
44. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51:1176-1184.
45. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, Maeda Y, 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;129:94-99.
46. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, 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;30:653-659.
47. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in

- chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
48. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-2441.
 49. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
 50. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, Berg T, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990-1999.
 51. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, Everson GT, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840-849; quiz e812.
 52. Kajiwara E, Ocho A, Yamashita N. Effectiveness of biweekly low-dosage peginterferon treatment on the improvement of serum alanine aminotransferase and alpha-fetoprotein levels. *Hepatol Res* 2012;42:254-263.
 53. 角田圭雄, 中村武史, 小畑達郎, 山東剛裕, 鍋島紀滋, 小山田裕一, 新井正弘, et al. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha 2a$ 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;52:644-651.
 54. Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, Morishima C, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100-1108.
 55. Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, Tanimoto H, Tsutsumi N, Higashi M, Ishibashi H. 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;37:490-497.
 56. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, 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.
 57. Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, Hatanaka K, Hagiwara S, Ishikawa E, Takahashi S, 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 1:132-138.

58. Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, Minami Y, Chung H, Kawasaki T. 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.
59. Hung CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Chen CH, Lu SN. Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1553-1559.
60. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729-738.
61. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833-844.
62. Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Giunta M, Fuschi P, Vaccaro A, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:531-537.
63. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, Kilani 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;127:875-881.
64. Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, Braconier JH, Saracco G, Thursz M, Goldin R, 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;14:556-563.
65. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Wejstal R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999;30:783-787.
66. Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E, Di Napoli A, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. *Hepatology* 1993;18:1300-1305.
67. Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, Saitou Y, Inoue H, Okano H, Yamamoto N, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Anticancer Res* 2003;23:593-596.
68. Iwasaki Y, Takaguchi K, Ikeda H, Makino Y, Araki Y, Ando M, Kobashi H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Hepatitis C patients with sustained virologic response to interferon therapy. *Liver Int* 2004;24:603-610.

69. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-1302.
70. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, Takeda Y, Nomoto M, Asakura H, Naito A, 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;47:170-176.
71. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, 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;87:741-749.
72. Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, Simon LN. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1'-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem* 1972;15:1150-1154.
73. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-1009.
74. Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473-477.
75. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, Rassam S, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25:591-598.
76. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-1061.
77. Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, Weiland O. 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.
78. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
79. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, 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;358:958-965.
80. 抗ウイルス剤「コペガス」錠添付文書. 中外製薬, 2011.
81. 抗ウイルス剤「レボートル」カプセル添付文書. MSD, 2011.

82. Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, 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.
83. 飯野四郎, 沖田極, 小俣政男, 熊田博光, 林紀夫, 谷川久一. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性 インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比較. *肝・胆・膵* 2004;49:1099-1121.
84. Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:645-652.
85. 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 井廻道夫, 藤原研司, 横須賀收, 佐藤信紘, et al. Genotype 1 かつ低ウイルス量,あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性 インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較. *肝・胆・膵* 2006;52:645-663.
86. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, 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;38:52-59.
87. Fellay J, Thompson AJ, Ge D, Gumbs CE, Urban TJ, Shianna KV, Little LD, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010;464:405-408.
88. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 2010;139:1190-1197.
89. Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada 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;83:1048-1057.
90. Lin C, Lin K, Luong YP, Rao BG, Wei YY, Brennan DL, Fulghum JR, 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;279:17508-17514.
91. 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.
92. 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;63:1188-1193.
93. Thompson AJ, Fellay J, Patel K, Tillmann HL, Naggie S, Ge D, Urban TJ, et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 2010;139:1181-1189.
 94. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011;53:415-421.
 95. 抗ウイルス剤「テラビック錠 250mg」添付文書. 田辺三菱製薬, 2011.
 96. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, et al. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2011;46:929-937.
 97. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
 98. Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kano M, Matsui H, 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:e112-119.
 99. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Ezowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
 100. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
 101. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. 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;54:1433-1444.
 102. Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011;60:261-267.
 103. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011;54:439-448.
 104. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, et

- al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
105. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, et al. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol* 2011;54:604-611.
106. Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, Nagasaki F, Kondo Y, Inoue J, Matsuda Y, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008;14:7225-7230.
107. Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009;54:1317-1324.
108. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007;46:403-410.
109. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005;48:372-380.
110. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Izumi N, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;96:224-230.
111. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81.
112. Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008;48:1753-1760.
113. El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, Imoto S, Kim SR, Hotta H. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008;48:38-47.
114. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Doi Y, Ogawa H, Hagiwara H, Mita E, et al. Viral suppression at week 4 exceeds the IL28B SNP for predicting SVR in pegylated interferon

- plus ribavirin combination therapy of genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C
Hepatology 2011;54:852A.
115. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
 116. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
 117. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-1097.
 118. Oze T, Hiramatsu N, Yakushiji T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, et al. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. *J Gastroenterol* 2011;46:944-952.
 119. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-1694.
 120. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, et al. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:135-144.
 121. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009;81:452-458.
 122. 厚生労働省ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. C型慢性肝炎治療のガイドライン 2012.
 123. Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepatol Res* 2007;37:787-792.
 124. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.

125. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-129.
126. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, Lok AS, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103-112.
127. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-379.
128. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, et al. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009;16:578-585.
129. Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009;16:586-594.
130. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;52:421-429.
131. Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One* 2011;6:e24907.
132. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
133. 天然型インターフェロン ベータ製剤「フェロン注射用」添付文書. 東レ, 2011.
134. Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* 2009;[Epub ahead of print].
135. Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, Heathcote E, Lai M, Gane E, O'Grady J, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa-2A (PEGASYS™) for chronic

- hepatitis C. A multinational, randomized study. *J Hepatol* 2000;32:29.
136. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, et al. Combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and low-virus load. *Intern Med* 2009;48:253-258.
 137. 入潮佳子, 今井康嗣, 三田英治, 外山隆, 葛下典由, 永瀬寿彦, 土井喜宣, et al. 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;52:236-243.
 138. Sato Y, Tokuue H, Kawamura N, Nezu-Yajima S, Nakajima H, Ishida H, Takahashi S. Short-term interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral load. *Hepatology* 2004;51:968-972.
 139. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, 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;17:336-344.
 140. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, Reddy KR, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:528-540.
 141. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol* 2011;46:1031-1037.
 142. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628 e1612.
 143. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz E, Roberts S, Younossi Z, 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.
 144. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011;54:1538-1546.
 145. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, Capanni M, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130:1098-1106.
 146. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., Esposito SP, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of

- chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2453-2462.
147. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
 148. Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, Yonemitsu Y, Mikami S, Kita K, Takashi M, et al. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Dig Dis Sci* 2011;56:3335-3342.
 149. Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, Alric L, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat* 2006;13:811-820.
 150. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knopfli M, Cerny A, Borovicka J, Gonvers JJ, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13:762-769.
 151. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007;47:484-491.
 152. 泉並木, 金子周一, 西口修平, 工藤正俊, 佐田通夫, 小俣政男. 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;53:335-342.
 153. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, Marcellin P. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:388-397.
 154. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir Ther* 2008;13:663-673.
 155. 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.
 156. 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.
 157. 鈴木宏, 西垣克, 熊田博光. 低ウイルス量、または HCV セログループ 1 以外の C 型代償性肝硬変に対するインターフェロンベータ(IFN- β)療法. *医学と薬学* 2006;56:227-251.
 158. 熊田博光, 各務伸一, 岡上武, 坪内博仁, 林紀夫. C 型代償性肝硬変患者に対する天然型インターフェロン α 製剤(HLBI)の有効性および安全性 多施設共同試験. *医学と薬学* 2008;59:599-620.
 159. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*

2000;343:1673-1680.

160. 天然型インターフェロン α 製剤「スミフェロン注」添付文書. 大日本住友製薬, 2012.
161. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
162. Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1192-1204.
163. Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, Caracciolo G, Gasbarrini A, Agnes S, Castagneto M. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:1918-1920.
164. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-396.
165. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia L, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46:206-212.
166. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719-728.
167. Foruny JR, Blazquez J, Moreno A, Barcena R, Gil-Grande L, Quereda C, Perez-Elias MJ, 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;17:1157-1164.
168. Miyake Y, Ando M, Kaji E, Toyokawa T, Nakatsu M, Hirohata M. Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatol Res* 2008;38:980-986.
169. Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatuji H, Hosaka T, 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;39:439-447.
170. 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;51:205-218.
171. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.

172. 原田直毅, 平松直樹, 小瀬嗣子. ALT 正常 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の発癌抑制効果について. *肝臓* 2011;52:A856.
173. Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi 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;46:1335-1343.
174. Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 2012;42:33-41.
175. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008;38:123-131.
176. Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:1747-1753.
177. Takano S, Ito Y, Yokosuka O, Ohto M, Uchiumi K, Hirota K, Omata M. A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:558-564.
178. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, Masaki T, 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;14:164-169.
179. Suzuki F, Ohta T, Takino T, Fujisawa K, Hirayama C. Effects logic examination. Seventy-one patients in Group A of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. Double-blind trial. *Asian Med J* 1983;26:423-438.
180. 鈴木宏. 強力ネオミノファーゲン C の慢性肝炎に対する治療効果について - 二重盲検法による検討 - . *医学のあゆみ* 1977;102:562.
181. Iino S, Tango T, Matsushima T, Toba G, Miyake K, Hino K, Kumada H, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001;19:31-40.
182. Miyake K, Tango T, Ota Y, Mitamura K, Yoshihara M, Kako M, Hayashi S, 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;17:1198-1204.
183. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62 Suppl 1:94-100.

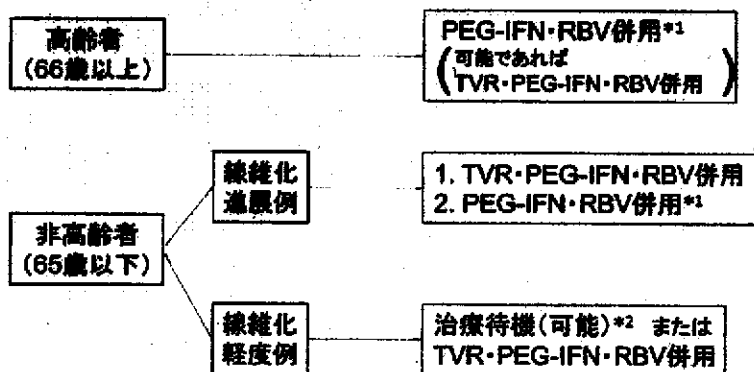
184. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997;79:1494-1500.
185. Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S287-293.
186. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, 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;51:603-609.
187. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, Chayama K, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, 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;11:1077-1083.
188. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994;89:986-988.
189. Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, Kohgo Y, Saito H, Niitsu Y, Kato J, 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;39:570-574.
190. Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, Kawano Y, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007;42:830-836.
191. Kawamura Y, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol* 2005;40:901-906.
192. Kato J, Kobune M, Nakamura T, Kuroiwa G, Takada K, Takimoto R, Sato Y, 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;61:8697-8702.
193. Sartori M, Andorno S, Rossini A, Boldorini R, Bozzola C, Carmagnola S, Del Piano M, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1178-1184.
194. Wakusawa S, Ikeda R, Takikawa T, Hayashi H, Yano M, Yoshioka K. Combined phlebotomy and ursodeoxycholic acid treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000;18:54-62.

195. Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, Komatsu M, Yokoyama T, Okaniwa S, Nagaya 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;44:577-582.

資料1 治療フローチャート

**C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例
治療の原則(初回治療)**

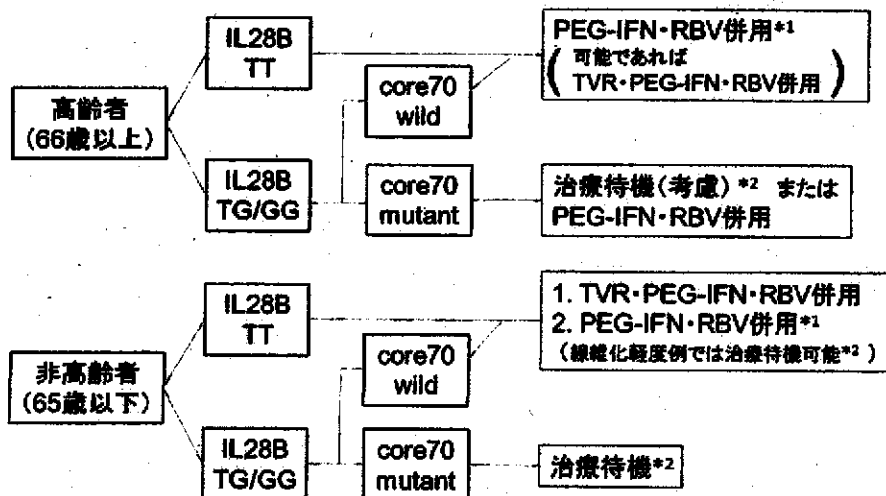
<IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できない場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる
*2 ALT値異常例では肝底療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

**C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例
治療の原則(初回治療)**

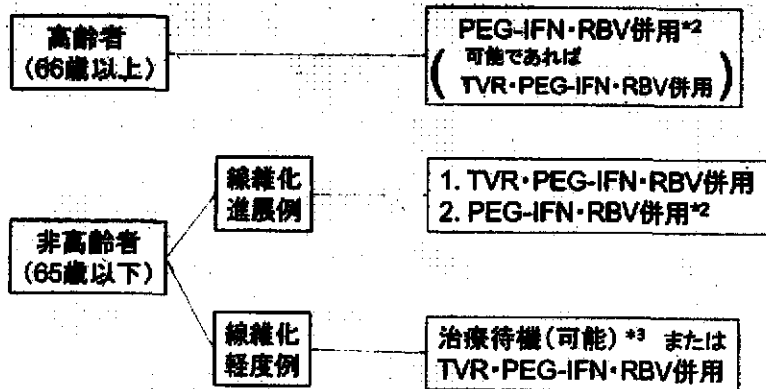
<IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できる場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる
*2 ALT値異常例では肝底療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例 治療の原則(既治療)

<前治療歴が不明の場合*1>



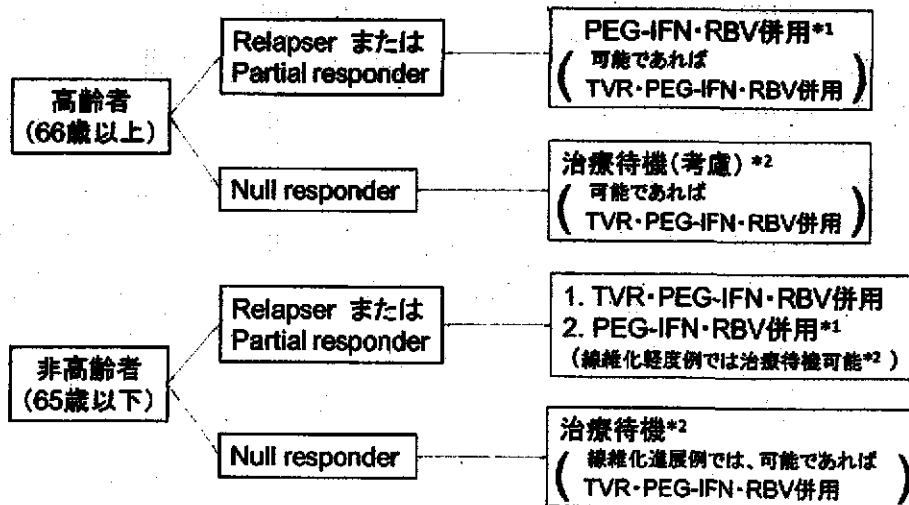
*1 IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定可能な場合は初回治療の方針に準じる

*2 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる

*3 ALT値異常例では肝庇腫療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例 治療の原則(既治療)

<前治療歴が判明している場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる

*2 ALT値異常例では肝庇腫療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

資料2 治療中止基準

(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療中止基準

HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12 週で 2 log 以上の HCV RNA 量低下を認めた場合も、36 週までに HCV RNA の陰性化がない場合には治療を中止する。

ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後 36 週の時点で AST/ALT が正常化した症例では、治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

(2) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療中止基準

治療開始 4 週で HCV RNA 量が 3 logcopy/ml 以下にならない症例、12 週時に HCV RNA が陰性化しない症例、ならびに治療中に HCV RNA 量が 2 logcopy/ml 以上上昇する症例では、治療を中止すべきである。

(3) 生化学的改善を目指した Peg-IFN (IFN)少量投与の治療中止基準:

治療開始 6 か月以内に ALT 値改善(40 IU/L 以下)あるいは AFP 値改善(10 ng/ml 以下)を認めない場合は治療を中止する。

資料3 ウイルス学的反応の定義

ウイルス学的反応	定義
Rapid virological response (RVR)	治療開始後 4 週で血中 HCV RNA 感度以下
extended RVR	治療開始後 4 週・12 週のいずれにおいても血中 HCV RNA 感度以下
Early virological response (EVR)	cEVR あるいは pEVR
Complete EVR(cEVR)	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA 感度以下
Partial EVR(pEVR)	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が陽性だが 2log 以上低下
End-of-treatment response (ETR)	治療終了時血中 HCV RNA 感度以下
Sustained virological response (SVR)	治療終了後 24 週で血中 HCV RNA 感度以下
Breakthrough	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療中に再出現
Relapse	治療中にいったん感度以下となった血中 HCV RNA が治療終了後に再出現
Non-responder	治療中に HCV-RNA が感度以下にならず
Null responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満
Partial responder	治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない

注：AASLD から 2009 年に発表された「C 型肝炎ガイドライン」¹¹⁶では、「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満」「治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし感度以下にならない」を、それぞれ nonresponder、null responder、partial responder と定義していた。しかし、テラプレビルとボセプレビルの登場を期してアップデートされた 2011 版¹⁰¹では、nonresponder というカテゴリーは採用されず、null responder、partial responder が「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA の減少が 2log 未満」「治療開始後 12 週で血中 HCV RNA が 2log 以上減少、しかし治療開始後 24 週で血中 HCV RNA が感度以下にならない」と再定義されている。

本ガイドラインでは 2011 年版の AASLD に準じて null/partial responder を定義し、さらに null/partial responder を包括した“無効”として“Non-responder”を定義する。

資料4 HCV についての外注検査

IL28B SNP、HCV コア領域・NS5A 領域のアミノ酸変異は保険適用外であるものの、外注検査で測定可能である。各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

(1) IL28B SNP 測定

ある検査会社では、専用容器(EDTA-2Na 加)、検体量 5.0ml、報告日数 12~16 日としている。なお、価格については各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

なお、IL28B 測定はヒトゲノムを検体としており、医療領域では「医療・介護関係事業者における個人情報 の適切な取り扱いのためのガイドライン(厚生労働省)」、および「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会)、「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(日本臨床検査医学会など)を、また研究領域では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守する必要がある。したがって、個人の遺伝情報の保護に十分留意しつつ、IL28B SNP 検査について患者に対して文書による説明を十分に行い、同意を得なければならない。検査会社によっては説明文書・同意書を用意しているところもあるので、参考にされたい。また、施設内に倫理委員会が設置されていれば、IL28B SNP 測定についてあらかじめ倫理委員会に申請し、承認を得るべきである。

(2) HCV コア領域・NS5A 領域のアミノ酸変異測定

ある検査会社によればそれぞれ以下のとおりである。

HCV コア領域 70 番・91 番アミノ酸変異:専用容器、検体量 5.0ml、報告日数 10~14 日。

HCV NS5A 領域アミノ酸変異(ISDR):専用容器、検体量 5.0ml、報告日数 10~14 日。

なお、価格については各施設の検査会社担当者に直接照会されたい。

参考資料 平成 23 年度厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）ウ
イルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による平成 24 年 B 型 C
型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン

● 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・大学院分子肝炎制御学
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
桶谷 眞	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
熊田 博光	虎の門病院 肝臓センター
**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
坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
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

肝炎研究10カ年戦略

平成23年12月26日
肝炎治療戦略会議

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班(昭和38年度)として開始され、非A非B型肝炎研究班等、研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎研究分野)」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。
- 平成20年6月、国内の肝炎研究の専門家が集まり、肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめた。以後、厚生労働省としてはこれを受けて、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを始めとした肝疾患の研究の充実・強化に取り組んできたところである。
- 平成22年1月に「肝炎対策基本法」が施行され、同法において策定することとなっている「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が本年5月16日に告示され、この指針においても肝炎に関する基礎、臨床及び疫学研究等を総合的に推進する必要があると明記された。
- これらの経緯を踏まえ、肝炎研究7カ年戦略の中間年に当たる本年、国内の肝炎研究の専門家が再度集まり、これまでの研究の進捗状況を評価した上で、戦略見直しの検討を行った。その結果を、平成24年度を初年度とする新たな「肝炎研究10カ年戦略」として取りまとめ、今後の肝炎研究の方向性を提示する。

1. 研究の現状及び課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

インターフェロン※1によるVR (Virological Response) ※2率は約20～30%であり、インターフェロンによる治療効果が期待し難い症例では、ウイルス増殖持続抑制目的の逆転写酵素阻害剤※3の継続投与治療が行われている。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、ウイルスの遺伝子変異(変異株)が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。また、変異が出現しない例においても5年から10年以上の長期投与が必要である。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロン※4とリバビリン※5併用療法において、難治症例である1b型※6の高ウイルス量症例以外では、90%近くのSVR (Sustained Virological Response) ※7率となっている。

また、1b型の高ウイルス量症例の治療効果に関しては、今年度に導入予定のプロテアーゼ阻害剤※8を含む3剤併用療法により約70～80%のSVR率が期待できるが、依然として副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変※9では、逆転写酵素阻害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法が可能となり、SVR率の上昇が期待される。ただし、非代償性肝硬変※10に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法※11や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法※12や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約30～40%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞^{※13}におけるC型肝炎ウイルス増殖系を確立するとともに、安定した感染動物モデルであるヒト肝細胞キメラマウス^{※14}を世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明が進み、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

一方、B型肝炎ウイルスの培養細胞系は未だ確立されておらず、レセプター^{※15}も依然として不明であり、感染複製のメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 今後の研究における方向性

(1) 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、VR率の改善、及びHBs抗原^{※16}の消失を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、最新の治療法を含めた治療の標準化や難治例に対する治療法に関する研究を行う。

肝硬変については、肝線維化^{※17}機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、発がん機構の解明や再発の抑制に関する研究を行う。

また、経口感染するウイルス性肝炎やNAFLD^{※18}/NASH^{※19}の病態解明と治療に関する研究を行う。

(2) 基礎研究

安定したウイルス培養細胞系及び感染動物モデルを用いた、肝炎ウイルス感染後の各病態発現及び病態進行に関わるメカニズムの解明に関する研究を進める。

また、新たな技術（ヒトiPS細胞^{※20}、骨髄幹細胞^{※21}、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）^{※22}、ジェノミクス解析^{※23}等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究を行う。

(3) 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための全国規模の研究を継続的に行う。また、ウイルス性肝炎の長期経過・予後調査に関する全

国規模の研究を継続的に行う。

(4) 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、肝炎対策の推進に関する基本的な指針に基づき、感染予防や偏見・差別の防止、医療体制等に関する研究を行う。

(5) B型肝炎の創薬実用化研究

B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率は依然として約20～30%にとどまっている。また、逆転写酵素阻害剤はごく一部の症例を除いて継続的に投与する必要があり、継続投与により薬剤耐性が出現することも問題となっている。

このような状況を踏まえ、本戦略期間中に、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

3. 具体的な研究課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

- ・ B型肝炎に対する逆転写酵素阻害剤及びインターフェロン製剤投与による治療の最適化に関する研究
- ・ 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における病態解明と新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- ・ 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化_{*24}の実態解明と対策法の確立及び長期経過症例の検討に関する研究

② C型肝炎

- ・ C型肝炎に対する最新の治療法（治療薬、治療期間など）を含めた治療の標準化に関する研究
- ・ C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法に関する研究
- ・ 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究
- ・ C型肝炎における免疫賦活作用_{*25}の増強を治療等に応用した研究

③ 肝硬変

- ・肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究
- ・肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

④ 肝がん

- ・最新の知見を踏まえた、肝がんに対する診断及び治療の標準化に関する研究
- ・ジェノミクス解析を用いた肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子異常）の同定による分子標的治療薬の新規開発等、肝がんの再発抑制に関する研究
- ・放射線治療や免疫療法^{※26}を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究

⑤ その他

- ・経口感染によるウイルス性肝炎の予防・治療に関する研究
- ・NAFLD/NASHの病態解明及び治療法に関する研究

(2) 基礎研究

- ・C型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構等に関する研究
- ・新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究
- ・肝炎ウイルスによる発がん機構の解明及び新規抗がん剤の開発に関する研究
- ・肝がん幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

(3) 疫学研究

- ・ウイルス性肝炎に関するウイルス側及び宿主側因子^{※27}の情報も含めた長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築と、それを用いた肝炎医療の水準の向上に資する研究
- ・ウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

(4) 行政研究

- ・地域における肝炎診療連携の推進等、肝炎医療体制の整備に資する研究
- ・肝炎ウイルス検査の実態把握と今後の在り方に関する研究
- ・肝炎ウイルスの感染予防ガイドラインの作成に関する研究
- ・職域における肝炎患者等に対する望ましい配慮の在り方に関する研究
- ・肝炎、肝硬変及び肝がん等の病態別の実態を把握する研究
- ・肝炎患者等に対する偏見や差別の実態を把握し、被害を防止するための研究
- ・新規開発も含めたB型肝炎ワクチンの在り方に関する研究

(5) B型肝炎創薬実用化研究

① 化合物の探索

- ・既存薬剤の周辺化合物の探索による新薬開発に関する研究
- ・候補化合物の大規模スクリーニングに関する研究

② ウイルス因子の解析に関する研究

- ・ウイルス感染複製機構の解明に関する研究
- ・レセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究
- ・ウイルス糖鎖^{※28}解析に関する研究
- ・ウイルスゲノム解析に関する研究

③ 宿主因子の解析に関する研究

- ・自然免疫系^{※29}の解析に関する研究
- ・ゲノムワイド関連解析^{※30}による宿主因子の解析に関する研究
- ・B型肝炎根治に向けた新規治療法の開発に関する研究

④ 実験手段の開発に関する研究

- ・B型肝炎ウイルス持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究
- ・HBV感染小動物モデルの開発に関する研究

4. 戦略の目標

今後10年間（平成24年度～平成33年度）で、前述の各研究課題に取り組み、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- (1) インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率を現状の約20～30%から約40%まで改善、
- (2) C型肝炎（1b型の高ウイルス量症例）のSVR率を現状の約50%から約80%まで改善、
- (3) 非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- (4) 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を旨とする。

5. 上記研究を進めるための基盤整備

(1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた課題の研究に着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を更に強化する。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う独立行政法人国立国際医療研究センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していくこととする。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

6. 戦略の評価と見直し

本戦略は、平成24年度から10年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を5年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

用語集

- ※1 インターフェロン：抗ウイルス効果を有する生理活性物質であり、体内で生成されるもの。これが肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることが判明し、同様の作用を有する薬剤が開発された。
- ※2 VR (Virological Response)：B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつ。HBe抗原陽性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で、HBe抗原が陰性化することに加えて、血中HBV-DNA量が 10^5 copies/ml未満に低下した例を、HBe抗原陰性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で 10^4 copies/ml未満に低下した例をVR例という。
- ※3 逆転写酵素阻害剤：ウイルスRNAをサイクリックDNAに転写するウイルス増殖のための過程（＝逆転写）等を阻止することによって、ウイルスの増殖を抑制する薬剤。エンテカビルなどに代表される核酸アナログ製剤がある。
- ※4 ペグインターフェロン：インターフェロンの抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※5 リバビリン：インターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。
- ※6 1b型：C型肝炎ウイルスの遺伝子型の一つで、日本人の感染者で一番多いとされる。高ウイルス量の場合、他の遺伝子型と比較してインターフェロン治療が効きにくい。
- ※7 SVR (Sustained Virological Response)：C型肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつ。抗ウイルス治療終了後24週経過した時点で血中HCV-RNAが陰性化した例をSVRという。
- ※8 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスの増殖に重要な役割を果たすウイルス遺伝子の非構造タンパクであるNS3-4Aプロテアーゼを阻害することにより、ウイルス増殖を阻害する薬剤。
- ※9 代償性肝硬変：肝硬変は、病理組織学的に定義された疾患概念で肝線維化等を生じることで成立する。肝機能がよく保たれており、臨床症状がほとんどない時期の肝硬変のこと。
- ※10 非代償性肝硬変：自覚症状がないとされる代償性肝硬変と比較し、病状が進行し、肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など、肝不全に起因する症状が出現する時期の肝硬変のこと。
- ※11 肝底療法：肝炎等における炎症を抑える対症療法。
- ※12 ラジオ波焼灼療法：局所温熱療法の一つ。腹部エコー検査等による観察下において、高周波であるラジオ波を利用した限局的な発熱作用を利用し病変の焼灼を行う治療法。
- ※13 培養細胞：人為的に生体外で培養されている細胞。
- ※14 ヒト肝細胞キメラマウス：ヒト肝細胞を移植し、動物モデルとして開発されたマウス。
- ※15 レセプター：ウイルス感染を起こす際の生体側分子。
- ※16 HBe抗原：B型肝炎ウイルスの芯を被っている殻の部分で、これが陽性であれば現在B型肝炎に感染していることを示す。
- ※17 肝線維化：肝炎に伴う肝細胞脱落部に線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※18 NAFLD：非アルコール性脂肪性肝疾患のこと。飲酒歴はないがアルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を認める症例。
- ※19 NASH：非アルコール性脂肪肝炎。病歴で明らかな飲酒歴がなく、肝組織で壊死・炎症や線維化を伴う脂肪性肝炎を認める症例。
- ※20 iPS細胞：人工多能性幹細胞。高い増殖能と様々な細胞へと分化できる能力を持つ細胞。

- ※21 幹細胞：Stem-cell（ステムセル）。ある細胞に変化するようにという指示を受けると特定の細胞に変身（＝分化）する能力を有する細胞。また、変化を遂げる前の未分化の状態で長期間にわたって自らを複製、再生する能力も備えている細胞。
- ※22 肝細胞増殖因子（HGF）：肝臓の再生を促す物質。
- ※23 ジェノミクス解析：遺伝子情報をシステマティックに解析する手法。
- ※24 B型肝炎ウイルス再活性化：HBV既往感染者（臨床的には治癒の状態）が免疫を抑制する治療等を受けた場合に、B型肝炎ウイルスが増殖して肝炎を起こすこと。
- ※25 免疫賦活作用：免疫を高める作用。
- ※26 免疫療法：身体が自然に有する疾患への防御機構に働きかけ、免疫を賦活化することで治療する方法。
- ※27 宿主側因子：疾病等に関する動物やヒト側の要因のこと。
- ※28 糖鎖：細胞表面についているアンテナのようなもので、ウイルス等異物の認識などの情報を細胞間でやりとりすることで、生体の免疫機能の重要な役割を果たしているもの。
- ※29 自然免疫系：生まれつき持っている免疫系。
- ※30 ゲノムワイド関連解析：遺伝子配列の個人差と「ある病気になる、ならない」など個人ごとに異なって観察される性質との関連を解析するもの。

肝炎治療戦略会議開催要領**(目的及び検討事項)**

1. 肝炎治療戦略会議（以下、「会議」という。）は、肝炎治療に係る最新の知見に基づいた治療を広く普及させるため、厚生労働省健康局長が参集を求める有識者により専門的な検討を行うことを目的として開催する。

(会議の構成)

2. 検討会に参集を求める有識者は肝炎治療に精通した学識経験を有するものとする。

(座長の指名)

3. 会議に座長及び座長代理を置く。座長及び座長代理は、会議構成員の中から互選により選出する。座長代理は、座長が欠席の場合に座長としての業務を行う。

(会議の公開)

4. 会議は公開とする。ただし、公開することにより、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合または知的財産権その他個人もしくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、会議を非公開とすることができる。
5. 座長は、会議における秩序の維持のため、傍聴人の退場を命ずるなど必要な措置をとることができる。

(議事録)

6. 会議における議事は、次の事項を定め、議事録に記載するものとする。
 - 一 会議の日時及び場所
 - 二 出席した会議構成員の氏名
 - 三 議事となった事項
7. 議事録は公開とする。ただし、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。
8. 前項の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合には、座長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開しなければならない。

(会議の庶務)

9. 会議の庶務は、厚生労働省健康局疾病対策課において処理する。

(その他)

10. この開催要項に定めるほか、会議の運営に必要な事項は、座長が定める。

肝炎治療戦略会議 名簿

平成 24 年 11 月 27 日現在

- 泉 並木 日本赤十字社武蔵野赤十字病院副院長
- 岡上 武 大阪府済生会吹田病院長
- 金子 周一 金沢大学大学院医学系研究科恒常制御学教授
- 熊田 博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長
- 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学教授
- ◎林 紀夫 労働者健康福祉機構関西労災病院長
- 道永 麻里 日本医師会常任理事
- 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター長
- 脇田 隆字 国立感染症研究所ウイルス第二部長

(◎は座長、○は座長代理、五十音順、敬称略)