

例におけるB型関連肝がん発症予測リスクスコアの経時的変化と肝発癌抑制 シンポジウム 7 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.23

17) 平松直樹、林紀夫、竹原徹郎 C型慢性肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について パネル 1 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.24

18) 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木 シメプレビル併用療法における治療早期成績の検討 パネル 1 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.23

19) 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光 線維化マーカーからみたC型慢性肝炎に対するDAAs併用療法の治療効果 パネル 1 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.23

20) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸 治療反応性と薬剤耐性変異を考慮したC型肝炎に対する治療戦略 パネル 1 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.23

21) 溝上雅史、泉並木、竹原徹郎 A phase 3 study of ledipasvir/sofosbuvir combination ± ribavirin in Japanese subjects with chronic genotypes 1 HCV infection パネル 1 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.23

2. 論文発表

(1) Karino Y, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Sato T, Ohmura T, Toyota J. Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during teraplevir/pegylated interferon/ ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2014; 341-347.

(2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. J Gastroenterol 2014; 4(9): 737-747..

(3) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwara N, Oze T, Kawata S, Hayashi N, Takehara T. Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res (Epub ahead of print)

(4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. J Gastroenterol. 2014; Doi 10.1007/s00535-013-0824-z

(5) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihar H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T, and the Osaka Liver Forum. Significance of post-treatment alpha-fetoprotein levels for hepatocellular carcinoma incidence after interferon therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 12: 1186-1195, 2014.

(6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir given 1500 mg or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1 J Gastroenterol 2014 (Epub ahead of print)

(7) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y,

- Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014; 59: 89-97.
- (8) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol*. 2014 Aug;75(8):822-6.
- (9) Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Fujiwara K, Orito E, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Kusakabe A, Shinkai N, Nojiri S, Joh T & Mizokami M. ITPA genetic variants influence efficacy of PEG-IFN/RBV therapy in older patients infected with HCV genotype 1 and favourable IL28B type. *J Viral Hepat* 2014;21:466-474.
- (10) Orito E, Hasebe C, Kurosaki M, Osaki Y, Jyoko K, Watanabe H, Kimura H, Nishijima N, Kusakabe A & Izumi N. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HBV patients during nucleot(s)ide analogues therapy. *Hepatology Res* in press
- (11) Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1n hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* 2014 Article first published online : 10 APR 2014, DOI: 10.1111/hepr.12316
- (12) Nagaoki Y, Imamura M, Kawakami Y, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, Ono A, Nakahara T, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Interferon lambda 4 polymorphism affects on outcome of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology Res*. Apr 2014
- (13) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Timothy E, Fiona M, Andrew D, Ishikawa H, Eric H. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-2091.
- (14) Kumada H, Marco daCosta DiBonavebturna, Yong Yuan, Anupama Kalsekar, Lewis Kopenhafer, Ann Tang, Timothy W.Victor, Gilbert L'Italien, Chayama K, Toyota J. The Patient-Related Burden of Pegylated-Interferon- α Therapy and Adverse Events among Patients with Viral Hepatitis C in Japan. *V H R I*. 2014; 3: 50-58.
- (15) Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, Nakayashu Y, Ochi M, Yamada I, Okanoue T. Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Hpatol Res*. 2014; Epub ahead of print.
- (16) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection; The CONCERTO-4 study. *Hepatology Res*.

2014; Epub ahead of print.

(17)Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 1094-1104.

(18)Hara T, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Long-term entecavir therapy results in falls in serum hepatitis B surface antigen levels and seroclearance in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2014; 21: 802-808.

(19)Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Virologic breakthrough in a patient with chronic hepatitis B by combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir. *Drug Des Devel*. 2014; 8 :869-873.

(20)Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Evolution of simeprevir-resistant variants over time by ultra-deep sequencing in HCV genotype 1b. *J Med Virol*. 2014; 86: 1314-1322.

(21)Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Utility of Detection of Telaprevir-Resistant Variants for Prediction of Efficacy of Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *JCM*. 2014; 52: 193-200.

(22)Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda

K, Kumada H, Correlation Between Hepatitis B Virus Surface Antigen Level and Alpha-Fetoprotein in Patients Free of Hepatocellular Carcinoma or Severe Hepatitis. *J Med Virol*. 2014; 86: 131-138.

(23)Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Impact of Virus Clearance for the Development of Hemorrhagic Stroke in Chronic Hepatitis C. *J Med Virol*. 2014; 86: 169-175.

(24)Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 470-480.

(25)Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 538-546.

(26)Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 h at 750mg with pegylated interferon- α 2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antiviral Therapy*. 2014; 19:277-285.

(27)Phil McEwan, Thomas Ward, Samantha Webster, Yong Yuan, Anupama Kalselar, Kristine Broglio, Kamae I, Melanie Quintana, Scott M. Berry, Kobayashi M, Inoue S, Ann Tang, Kumada H. Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C

Genotype 1b. *V H R I*. 2014; 3C: 136-145.

(28)Shakado S, Sakisaka S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res*. 2014; 44: 983-992.

(29)Kishi A, Hayashi N, Obara K, Aoki K, Yamada I, Ikeda K, Kumada H. Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J AM ACAD DERMATOL*. 2014; 584-586.

(30)Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 941-953.

(31)Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*. 2014; 61: 219-227.

(32)Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleo(s)ide analogue therapy. *Liver Int*. 2014; Epub ahead of print.

(33)Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Effectiveness and safety of reduced-dose

telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2014; Epub ahead of print.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

表.1平成27年C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

C型慢性肝炎・肝硬変では肝機能の持続異常や高齢化に伴い肝細胞癌の発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な症例はできる限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。

IFNベースの治療ではGenotype、SNPs (*IL28B*)、ウイルスの変異 (ISDR, Core70, IRRDR)、および薬剤耐性等により治療効果が異なることから、治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療法を決定することが望ましい。

DAA製剤での治療では治療前から薬剤耐性関連ウイルスが一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性ウイルスが出現し、ウイルス排除ができない場合があることに留意する必要がある。

新たな治療薬の開発・治験が進んでおり、治療法の進歩を注視する必要がある。

HCV Genotype 1
表.2 平成27年C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間) Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Vaniprevir (12週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)

*Genotype 1高ウイルス量症例には、TVR・Peg-IFN・RBV併用も使用可能(ただし安全性、有効性を考慮し、TVRの投与量は原則1,500mg(3-0-3)とし体重、年齢により加減する)。

*うつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してIFN β + Ribavirin併用療法を考慮する。

*肝疾患進行例へのSimeprevir 3剤併用療法では、ビリルビン値が上昇し肝不全など重篤な副作用が出現する可能性があり、十分注意して治療を行う必要がある。

HCV Genotype 1

表.3 平成27年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1
(IFN単独またはPeg-IFN/RBV再燃例)

	Genotype 1
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Vaniprevir (12週間)

Genotype 1前治療再燃例では、安全性の面からSimeprevir 3剤併用療法またはVaniprevir (24週間) 3剤併用療法を第一選択とするが、薬剤の耐性変異などを考慮してTelaprevir 3剤併用療法の安全性が高いと考えられる症例では、選択することも可能である。その場合、Telaprevirの投与量は1,500mgを基本とし、適宜増減する。

HCV Genotype 1

表.4 平成27年IFN不適格/不耐容例、前治療無効例
C型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

		Genotype 1
IFN不適格 /不耐容例	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	
前治療無効例	Null Responder	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	Partial Responder	Peg-IFN + Ribavirin (48週間) + Simeprevir (12週間) Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Vaniprevir (24週間)

- 前治療無効例では治療前にNS5A・NS3領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。
- Daclatasvir + Asunaprevir投与期間中、肝機能(ALT/AST)の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT(GPT)が基準値上限の5倍以上に上昇した場合は、治療の投与中止も含め治療法を再検討する。10倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。
- ウイルス学的breakthrough (投与中に血中HCV RNA量が最低値から1 Log IU/mLを超えて増加)が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevirの投与中止を考慮する。
- Daclatasvir + Asunaprevirは内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。
- Genotype 1a型に対するDaclatasvir + Asunaprevirの治療効果は限定的である(22%;2/9)。

HCV Genotype 1

表.5 平成27年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-2
(IFN単独またはPeg-IFN/RBV無効例)

Genotype 1、前治療無効例では、Daclatasvir+Asunaprevir (24週間)を考慮する。ただし治療前にNS5A (L31M/V, Y93H)・NS3 (D168)領域の耐性ウイルスが存在する症例では著効率が低下する可能性が高いことから、SimeprevirもしくはVaniprevir 3剤併用療法も考慮する。

認容性の観点から、うつ症状・うつ病などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現リスクの高い症例に対しては、Daclatasvir+Asunaprevir (24週間)を考慮するが、IFN β + Ribavirin併用療法も選択可能である。

HCV Genotype 1

表.6 平成27年薬剤耐性の観点からみたDaclatasvir+Asunaprevirの
治療を行う場合の注意点

Daclatasvir+Asunaprevirの治療を行う場合、NS5A・NS3領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいが、測定法感度と結果の意義を十分理解してDAA製剤での治療を開始するか否かの判断に用いるべきである。

Peg-IFN+Ribavirin (24週間)+Simeprevir治療で無効となった例ではNS3領域のD168の耐性が高頻度にみられることから、Daclatasvir+Asunaprevir の治療開始にあたってはD168の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN+Ribavirin (24週間)+Simeprevir治療が終了後少なくとも24週間以上経過してからDaclatasvir+Asunaprevirの治療を開始すべきである。

表.7 プロテアーゼ阻害剤に対する耐性関連変異と交叉耐性
NS3/4A領域

		V36A/M	T54S/A	V55A/K	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S/D/T/V	D168A/V/T/H	V170A/T
第一世代	直鎖型								
	Telaprevir (linear), GT1a	M				K/T			
	Telaprevir (linear), GT1b	A				Q			
	Boceprevir (linear), GT1a	A/M				K/T			
	Boceprevir (linear), GT1b								
	Faldaprevir (linear)								
	Danoprevir (macrocyclic)								
	Vaniprevir (macrocyclic)								
	Simeprevir (macrocyclic)								
	Asunaprevir (macrocyclic)								
	GS-9451/9256 (macrocyclic)					*	*	*	
	ABT-450 (macrocyclic)								
第二世代	大環状型								
	MK-5172 (macrocyclic)								
	ACH-1625 (macrocyclic)						*		

*mutations associated with resistance *in vitro*: GT1a, HCV genotype 1a; GT1b, HCV genotype 1b

Vermeiren J *et al.* Best Practice & Research Gastroenterology 2012;26:487-503

表.8 NS5A複製複合体阻害剤に対する耐性関連変異と交叉耐性
NS5A領域

	M28T	Q30E/R	L31F/M/V	Y93C/H/N
Daclatasvir, GT1a				
Daclatasvir, GT1b				
GS-5885				
ABT-267				
PPI-461				

GT1a, HCV genotype 1a; GT1b, HCV genotype 1b

Vermeiren J *et al.* Best Practice & Research Gastroenterology 2012;26:487-503

表.9 ポリメラーゼ阻害剤に対する耐性関連変異と交叉耐性
NS5B領域

	S282T	C316Y/ N	S368T	M414T R/V/L	A421V	L419S	R422K	M423T I/V/T	C445F	Y448C/ H	I482L/ V/T	A486A V/I/T/ M	V494A	P495S/ Q/L/I/ T	V499A	G554D /S	S556G	D559G
Mericitabine	■																	
Sofosbuvir	●																	
IDX184	●																	
BMS986094	●																	
BI 207127 (site 1)														■	■			
BMS-791325 (site 1)					■									■	■			
Filibuvir (site 2)																		
VX-222 (site 2)								●			●							
GS-9669 (site 2)								●			●							
Setrobuvir (site 3)			●	●												●	●	●
ABT-333 (site 3)		■	■	■												■	■	■
ABT-072 (site 3)		●	●	●													●	
Tegobuvir (site 5)	■								■	■								

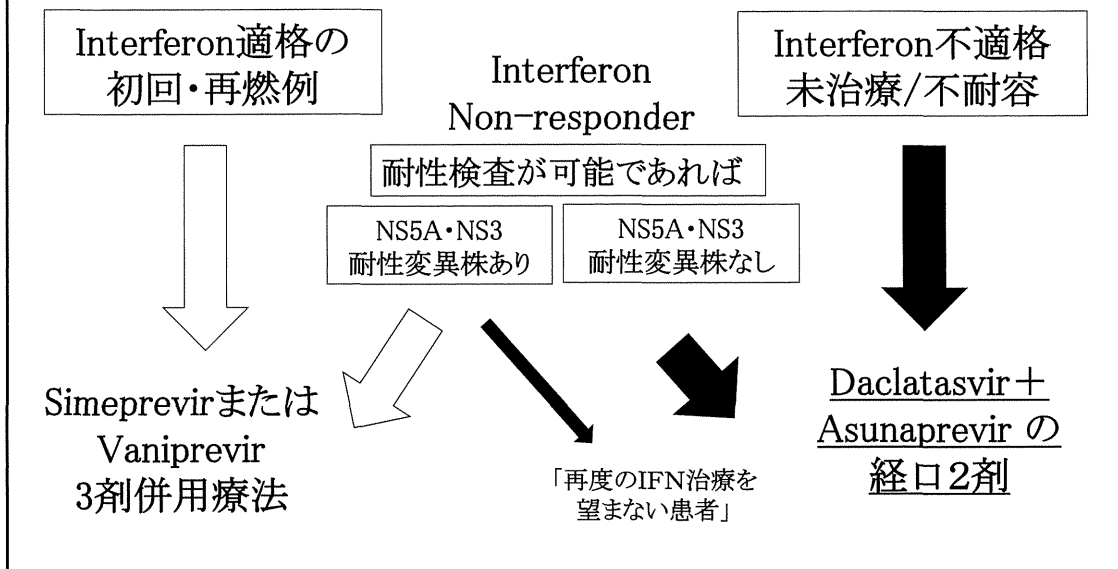
核酸型

非核酸型

*mutations associated with resistance *in vitro*

Vermehren J *et al.* Best Practice & Research Gastroenterology 2012;26:487-503

HCV Genotype 1
図.1 インターフェロン治療と経口剤治療の選択肢
(2015年1月28日改訂)



HCV Genotype 2

表.10 平成27年C型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

	初回	再治療
<u>高ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) IFN β + Ribavirin (24週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24週間) + Telaprevir (12週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未滿	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)	

Genotype 2高ウイルス量症例においては、うつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を考慮する。
 IFN不耐容症例では、IFN freeの次世代治療まで待つことも選択肢のひとつとなる。
 Genotype2低ウイルス量症例のIFN単独治療においては、2週以内にHCV RNAが陰性化する症例では、8~16週に短縮することも可能である。
 Genotype 2再治療では、Telaprevir 3剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevirの投与量は1,500mgを基本とし適宜増減する。認容性の観点から、Telaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN α 2bまたは2a/RBV、またはIFN β /RBV併用療法を選択する。

表.11 平成27年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3

進展予防(発癌予防)の治療

1. プロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法およびRibavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50歳以上F2以上)では、IFNの副作用の素因を考慮し、発癌予防目的のIFNの長期投与が選択肢となる。なお、IFN α 製剤は300万単位/日を3回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg製剤を除く)も可能である。またPeg-IFN α 2a製剤を使用する場合は90 μg/日を1回/1~2週を使用する。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は、肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値について stage 1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3(F2-F3)では、極力正常値ALT ≤ 30 IU/Lにcontrolする。

表.12 平成27年肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

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

※ PNALTであっても高齢化とともに発癌リスクが高くなることから年齢を考慮して治療を決定することが望ましい(IFN freeの次世代治療を待つ場合も、高齢者では発癌リスクが高くなることに留意する必要がある)。

表.13 平成27年C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

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

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

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

Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上の低下がなくHCV RNAが陽性 (Real time PCR法) で、36週までに陰性化がなく、かつALT・AST値が正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下し、ALT値が正常化した症例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を期待する。

3. IFN単独投与の場合

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

表.14 平成27年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-1

A) C型代償性肝硬変

経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24週間)

1. IFN不適格/不耐容例、前治療無効例に対して経口2剤 (Daclatasvir + Asunaprevir 24週間) の治療が推奨される。この際、NS5A・NS3領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

治療目的のIFN療法

1. C型代償性肝硬変に対するDaclatasvir + Asunaprevir 24週間が適応外の場合は、治癒率を考慮して、副作用に注意しながらPeg-IFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Genotype 1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例へのPeg-IFN α + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準として、投与開始12週後にHCV RNA量が開始時に比し2 Log IU/mL以上低下するが、HCV RNAが陽性(Real time PCR法)で36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。
3. Genotype 1かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態やHb値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN (IFN β : FeronあるいはIFN α : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい(なお、IFN α 自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射も可能である)。

表.15 平成27年肝硬変に対するガイドライン補足

1. Peg-IFN α + Ribavirin併用療法が行えないC型代償性肝硬変に対するIFNの単独療法について、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様48~72週間の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与 (Ribavirin併用療法を含む) で12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目指した3MU/日、週3回投与の長期投与を行うが、投与開始6ヵ月以内にALT値 and/or AFP値の有意な改善がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変では、IFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN (Ribavirin併用を含む) 治療を行うことが可能である。

表.16 平成27年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2

B) B型肝炎

治療目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
2. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤は EntecavirまたはTenofovir DFを、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例では Lamivudine + Tenofovir DFまたは Entecavir + Tenofovir DF併用療法とする。
3. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C型肝炎で治療目的のIFN治療が無効であった症例にはALT値、AFP値の低下を目指しIFN (IFN α : Sumiferon)の少量長期療法を行う (IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する)。または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
2. B型肝炎および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA量 2.1 Log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNA量を低下させ再発予防を目指す。
3. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤 (Livact) を使用して発癌抑制を目指す。

表.17 平成27年B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

血中HBV DNA量が持続的に一定以下となればALT値も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらにHBs抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。従って治療目標は、核酸アナログとIFN (Peg-IFN) を使用し、HBe抗原陰性化とHBV DNA量を持続的に低値に保つことを第一とし、最終的にはHBs抗原陰性化を目指す。

ただし、HBV 持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBe抗原陽性慢性肝炎期、3)HBe抗体陽性慢性肝炎期、4)非活動性慢性肝炎期、5)回復期 (HBs抗原陰性期) のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で1)~5)の経過をとるため、治療に際してはHBV carrierのnatural historyを十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決めることが重要である。

治療薬剤にはIFN (Peg-IFN)と核酸アナログ (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF)がある。IFN (Peg-IFN)の抗ウイルス効果は弱い耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、Entecavir, Tenofovir DFでは耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。

治療適応決定にはHBV DNA量、ALT値、肝病変 (炎症、線維化)の程度が重要で、年齢、性、HBV遺伝子型 (母子感染でGenotype Cかつ高ウイルス量例はIFNに抵抗性)なども参考にする。治療に際しては、特に35歳未満、Genotype A、B、ALT値31 IU/L以上の症例では、HBs抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35歳以上でGenotype C、ALT値31 IU/L以上の例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs抗原陰性化は極めて困難なことから、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。

表.18 平成27年B型肝炎の抗ウイルス療法の基本

Peg-IFN

48週投与を基本とし、HBe抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が4 Log copies/mL以上でALT値31 IU/L以上を呈する症例をその適応とする。

核酸アナログ製剤

Lamivudine (LAM)は耐性株出現頻度が高く、Adefovir (ADV)は単独投与では耐性株と腎障害の点から第一選択の薬剤とはならない。

効果と副作用の面から第一選択はEntecavir (ETV)または Tenofovir DF (TDF)である。

耐性株への対応

LAM耐性あるいはLAM+ADV投与例はTDF (TDFで不十分ならADV、ETVを加える)に切り替える。

ETV耐性例は稀であるが、耐性株出現時はTDFあるいはETV+TDFに切り替える。

TDFは投与開始5年までは耐性株出現の報告はないが、もし耐性株が出現すればETVを加える。

表.19 平成27年35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性 ¹⁾	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2aまたはIFN投与 ²⁾ (24~48週) ・特にALT値 > 5 ULNは第一選択、ただしHBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirまたは Tenofovir DFの先行投与も考慮する ³⁾ 。 ② EntecavirまたはTenofovir DF ・ALT低値例に適応。特に線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には第一選択。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) ・HBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、EntecavirまたはTenofovir DFの先行投与を考慮する ³⁾ 。 ・線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には、最初から Entecavir またはTenofovir DF。 ② EntecavirまたはTenofovir DF
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① EntecavirまたはTenofovir DF ⁴⁾ (代償性・非代償性) ・HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HBe抗原陽性者は、6~12ヵ月間経過観察し自然経過でHBe抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療を考慮。

2) IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。

3) 高ウイルス量(7 Log copies/mL以上)症例は、IFNの効果は限定的であり、まずEntecavirまたはTenofovir DFを投与し、ウイルス量を十分に抑制した後にPeg-IFNに切り替えることを考慮する。

4) 非代償性肝硬変ではTenofovir DFで乳酸アシドーシスを来すことがあり定期的フォローが必要。

表.20 平成27年35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2aまたはIFN長期投与(~48週) ‣ Genotype A, BではIFNの感受性が高く、投与可能な例にはIFN (Peg-IFN) 製剤の投与が好ましいが、7 Log copies/mL以上の例では ETVまたは TDF 単独あるいはこれらを先行投与後にIFN (Peg-IFN) を選択。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFN α 2a (48週) ‣ Genotype A, BではIFNの感受性が高く、投与可能な症例にはIFN製剤の投与が好ましい。
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① EntecavirまたはTenofovir DF ¹⁾ (代償性・非代償性) ‣ HBV DNA量が2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HIV合併症例は、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため、Tenofovir DFを投与する。

表.21 平成27年Lamivudine単剤投与中B型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

Lamivudine治療		治療戦略
HBV DNA量	VBT ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	—	原則Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
	あり	Entecavir + Tenofovir DFまたは Lamivudine + Tenofovir DF併用療法 ³⁾

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)

3) Tenofovir DF併用療法を長期に行くと、腎機能の悪化や病的骨折を起こす可能性があることから、注意を要する。

表.22 平成27年Entecavir単剤投与中B型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

Entecavir治療		治療戦略
HBV DNA量	VBT ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	-	原則Entecavir の継続投与
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	3年以上経過しても ≥ 2.1 Log copies/mL の症例は Tenofovir DFに切り替えも可
	あり	Entecavir耐性が存在する場合は Lamivudine + Tenofovir DF併用療法 あるいはEntecavir + Tenofovir DFを 併用投与

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)

表.23 平成27年Tenofovir DFの使用に際して
[補足]

Tenofovir DFは、Entecavirに比較して妊婦に対する安全性が高い。
従って妊娠を希望する場合あるいは妊娠中に核酸アナログ製剤を使用
する場合はTenofovir DFを選択する。

Tenofovir DFはAdefovirと同様で、尿細管障害に引き続いて糸球体障害、
骨軟化症を起こす場合がある。
中程度以上の腎機能障害 (eGFR < 50 mL/min/1.73m²) の場合は、
Tenofovir DFの投与は推奨されない。Tenofovir DF 使用中は3～6ヵ月
毎に血清リン値、eGFRの測定を行い、Adefovirに準じて減量を行う。

Tenofovir DFを投与してもHBV DNA量が4 Log copies/mLを切らない
場合、Entecavirを併用することも選択肢となる。

表.24 平成27年AdefovirまたはTenofovir DF投与例でのFanconi症候群
発症予防のためのAdefovir/Tenofovir DF減量の目安

- ・血清リン値<2.5mg/dLが持続し、治療開始時と比較して、eGFR が30%以上低下する症例
- ・血清リン値<2.0mg/dLが持続する症例



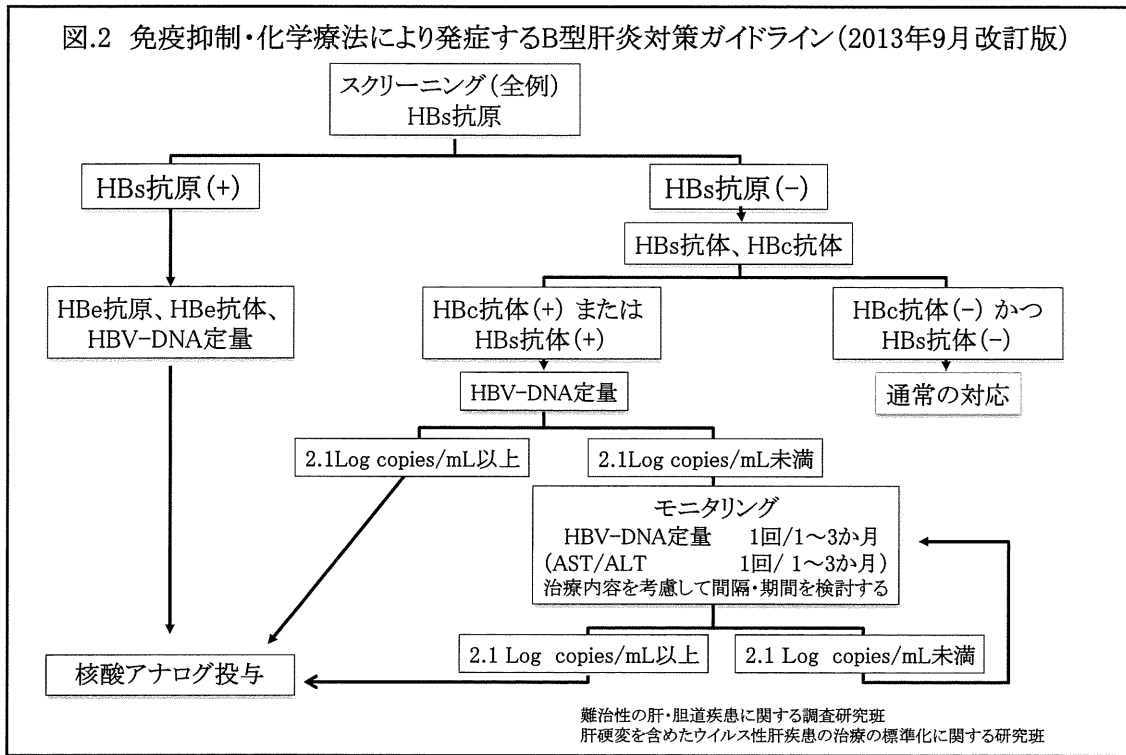
Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与
Tenofovir DF 300mg/日から300mg/隔日投与へ減量

表.25 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策
[補足]

1. HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため注意が必要である。
2. HBs抗原陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため、経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする)

図.2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(2013年9月改訂版)



II. 共同研究報告

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

共同研究報告書

B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a の長期治療成績に関する研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院、吹田医療福祉センター 総長

研究要旨：B 型慢性肝炎への Peg-IFN α 2a 90 μ g または 180 μ g を 24 または 48 週間投与の治験に参加した施設中の 26 施設から治療終了 5 年以上経過観察できた 138 例を集計した。患者背景は男性 85 例（平均年齢 37 歳）、女性 53 例（37 歳）、遺伝子型 C が 122 例と多く、HBe 抗原陽性 101 例、HBe 抗原陰性 37 例で、HBV DNA 量の平均は 7.1log, ALT 平均値は男性 148, 女性 108IU/L であった。効果判定を HBe 抗原陰性例では 5 年後に ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 未満が 6 か月以上、HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、HBV DNA5log 未満が 6 か月以上持続した例を著効とすると、著効率は 24%で、治験終了後抗ウイルス療法や UDCA 投与のない例は 45 例で、他は経過観察中に HBV DNA の増加や ALT の上昇を来し、核酸アナログや IFN の再投与が行われていた。症例数が少なく、投与量別、男女別、遺伝子型別などの層別解析は困難であったが、IFN の投与期間は 48 週で量は 90 μ g の方がやや優れた成績であった。治療終了 5 年後の著効に寄与する因子を多変量解析すると、女性であることと治療終了時の HBV DNA 量が 5.0log 未満であることであった。

A. 研究目的

HBV carrier の 80% 以上は 25 歳までに seroconversion(SC)を来しウイルス増殖が低下し肝炎が沈静化する。この研究班では HBV carrier の自然経過を考慮し、HBe 抗原陽性で肝機能異常のみられる 35 歳以下の若年者では核酸アナログよりも治療期間が限定された IFN を第一選択とすることを推奨してきた。しかし、遺伝子型 C で母児感染が原因で carrier 化した患者の多い我が国で、IFN(Peg-IFN)治療の長期予後を検討した報告はほとんどない。そこで、Peg-IFN 治療終了 5 年間の経過を検討し、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の治療の長期予後を明らかにし、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の位置づけを明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象患者は B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a90 μ g または 180 μ g を 24 週または 48 週投与した国内第 II と第 III 相試験に参加した患者の一部である（表 1）。この治験では HLB1300 万単位週 3 回 24 週間投与と優劣を比較している。今回の解析対象患者の背景は表 2 に示す如く、遺伝子型 C で HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA 量も比較的高い。Peg-IFN α 2a を週 1 回 90 μ g または 180 μ g、24 週あるいは 48 週間投与した。治療中、治療終了後定期的に肝機能、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 量を測定し、一部の例では HBs 抗原量も測定した。

治療効果の判定は HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、seroconversion(SC)、HBV DNA5log 以下を著効、HBe 陰性例では ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 以下を著効とした。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性があることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得ている。

C. 研究結果

第 II、第 III 相試験の治療終了 6 か月後の著効率（SC、HBV DNA5log 未満、ALT40IU/L 以下）は HLB124 週投与では 7.0%、Peg-IFN90 μ g24 週で 4.9%、180 μ g で 9.8%、48 週投与群では 90 μ g17.1%、180 μ g19.5%で、24 週投与群に比し 48 週投与群で有意に著効率が高かった。投与終了 5 年後の全症例の著効率を男女別に示した（表 3）。残念ながら多くの症例で治療終了 6 か月時の効果判定後に HBV DNA 量の増加、ALT 上昇を来し核酸アナログや IFN(Peg-IFN)を投与された例が 86 例、UDCA 長期投与例が 7 例あり、治験終了後これらの治療を受けることなく 5 年以上フォローされた例は 45 例であった。45 例中 5 年後に著効を示したのが 33 例、非著効が 12 例であった。45 例の経過観察中の HBV DNA 量の減衰率を表 4 に示した。投与終了時の HBV