

平成24年版

C型慢性肝炎の治療ガイドライン 肝硬変の治療ガイドライン

監修 虎の門病院 分院長 熊田 博光 先生

— 平成24年版改定のポイント —

平成23年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班

1

テラプレビル併用3剤療法における「注意事項」及び「治療開始時点での減量目安」を掲載

重度な貧血、重篤な薬疹、尿酸値異常への対応法の明示
治療開始時のRibavirin、Telaprevir 両薬剤の減量目安の明示
ヘモグロビン値参照（女性：14g/dL 未満、男性：13g/dL 未満）

2

テラプレビル併用3剤療法の治療中止基準の明確化

治療開始12週後のHCV RNAが陰性化しない症例は中止
HCV RNAのBreakthrough[※]した症例は中止

※2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加すること

3

C型代償性肝硬変に対する治療法はPeg-IFN α +Ribavirin併用療法を推奨

Genotype1・高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例における72週間投与基準も掲載

C型慢性肝炎

平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFNα2b : Peg-Intron (24週間) + Ribavirin : Rebetol (24週間) + Telaprevir : Telavic (12週間)	Peg-IFNα2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間) IFN β : Feron + Ribavirin : Rebetol (24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-IFNα2a: Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFNα2a: Pegasys (24-48週間)

- Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子である*IL28B*の遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR及びCore領域aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。
- 年齢、Hb値、性別を考慮して、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、IFN+Ribavirin併用療法を選択する。
- Genotype 1, 2ともにうつ病・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併用療法を選択することが望ましい。

Genotype 1・高ウイルス量症例で Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 併用療法の適応(注意事項)

1. Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、IFN+Ribavirin 2剤併用治療に比べ重度の貧血を発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hbの絶対値及び減少量の両方を考慮したRibavirinの減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb量低値、女性例において高いことから、これら3剤併用療法非適応例と予測される場合Genotype 1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFNαまたはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、Stevens-Johnson症候群、薬剤性過敏症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には3剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。
3. Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法では、投与初期(1-7日間以内)より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法の ヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb値 (g/dl)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	通常用量 (2250mg)
13.0～14.0未満	女性のみ 200mg減量	女性のみ 減量 (1500mg)
12.0～13.0未満	200mg減量	減量 (1500mg)
12.0未満	3剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療でTelaprevirを含む3剤併用療法を開始するにあたっての ホスト側の因子(IL28B)およびウイルス側の因子(ISDR及びCore aa70)からみた治療適応(初回治療例)

1. IL28Bの遺伝子rs8099917がTTの症例は、Telaprevirを含む3剤併用療法の治療効果が高いことから3剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb値、性別等からTelaprevirを含む3剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β +Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
2. IL28Bの遺伝子rs8099917がTG, GGで、ISDRがwild (0-1)、Core aa70がmutantの症例は、IFN+Ribavirin併用療法での治療効果が低いことからTelaprevirを含む3剤併用療法を行うのも選択肢のひとつである。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24週間) + Telaprevir (12週間) 併用療法	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間) IFN β + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満		

新規に治癒目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

1. Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 再燃例への再投与は、Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir3剤併用療法の24週間 (T12/PR24) の治療効果が極めて高い (治癒率88%) ことから、T12/PR24の投与を基本とする。
2. Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 無効例への再投与は、前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下した症例にはホスト側及びウイルス側因子を考慮して3剤併用療法の治療期間を48週間 (T12/PR48) にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir3剤併用療法の効果が低いことから次世代治療薬を待つことが望ましい。
3. Genotype1症例にて、Hb値を考慮して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 またはIFN β +Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
4. Genotype2でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN+Ribavirin併用療法36週間投与が基本である。
5. うつ病・うつ状態などIFN α が不適応および、Peg-IFN α +Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β +Ribavirin併用療法を選択する。

現在、治癒目的でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) にて再治療中の患者に対する治療法の選択

1. Genotype1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β)+Ribavirin併用療法で治療後12週以内にHCV RNAが陰性化している症例は48週間投与を完遂することが、治療の基本である。また、治療期間、HCV RNAの陰性化状況等に応じてTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。
2. Genotype1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β)+Ribavirin併用療法で治療後13週以降にHCV RNAが陰性化している症例、あるいはHCV RNAが陰性化していない症例は副作用を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

進展予防(発癌予防)の治療

1. Telaprevir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 μ g/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底護剤(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目標値は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 $\leq$ 30 IU/Lにcontrolする。

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

ALT値	血小板数	$\geq 15 \times 10^4/\mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4/\mu\text{L}$
≤ 30 IU/L		2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	繊維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は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		65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。 [※]

※ 遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型肝炎治療に準じて、治療法を選択する

平成24年のC型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir3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 +Ribavirin2剤併用療法の場合
Peg-IFN α 2b+Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下がなくHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下し、ALT値が正常化例は、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/orAFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する。

肝硬変

ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

治療目的のIFN療法 (C型肝炎)

1. C型代償性肝硬変に対する治療法は治療率を考慮して、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量が前値の2 LogIU/mL以下に低下するが、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. Genotype1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療法 (IFN β :FeronあるいはIFN α :Sumiferoon) 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。)

治療目的の核酸アナログ治療 (B型肝炎)

1. HBV DNA量が3 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を、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine+Adefovir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。

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無効例にはALT、AFP値の低下を目指しIFN (IFN α :Sumiferoon) 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などの肝底護療法を行う。
2. B型肝炎および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA 3 Log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNA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。

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の単独療法は、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週間～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値やAFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎肝硬変では、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。

TaqMan法
を用いた

テラプレビル併用3剤療法における HCV RNA測定ポイント

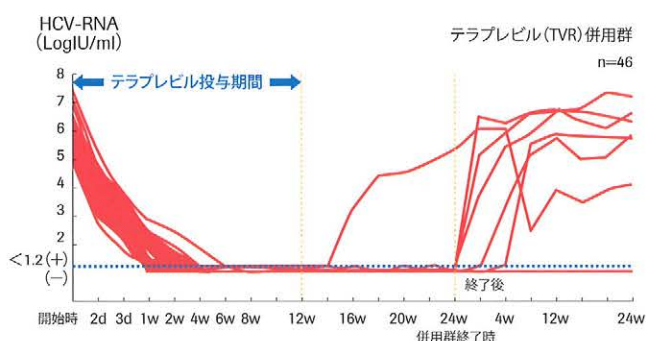
ウイルスに直接作用するテラプレビルは、HCVに対する強力なウイルス増殖抑制効果を有しています。しかし、その一方で下記理由によってHCV再増殖を引き起こすことが懸念されています。

- ① 患者のHCV viral quasispecies (ウイルス準種)の中に、もともとわずかながらテラプレビル耐性変異株が存在する。
- ② テラプレビル投与中に耐性変異を獲得する。

このことからテラプレビル併用3剤療法では、**治療初期における治療反応性**はもちろんの事、**治療中におけるテラプレビル耐性変異株の出現によるHCV再増殖をモニタリングしながら治療を進めていくことが重要です。**

虎の門病院の治験症例におけるHCV RNA推移 (初回治療例および前治療再燃例)

虎の門病院の治験症例においてもテラプレビル併用3剤治療中にてテラプレビル耐性変異株と考えられるHCV RNAの再増殖が確認されています(右図)。さらに、治験全体においても4.1% (11例/267例中)で投与期間中のHCV RNAの再増殖を認めている為、テラプレビル併用3剤療法では月1回のHCV RNA測定が推奨されます(下図)。



テラプレビル併用3剤療法におけるHCV RNA測定ポイント

	Telaprevir									
	Peg-IFNα2b + Ribavirin									
	Pre	2W※	4W	8W	12W	16W	20W	24W	FU 3M	FU 6M
必須ポイント	○		●	●	●			●		○
推奨ポイント	○	●	●	●	●	●	●	●	○	○

※導入入院期間中にDPC下での測定を推奨

- 治療反応性を評価
- テラプレビル耐性変異の出現を確認
- ベースライン測定、効果判定

