

# 透析患者の B 型, C 型肝炎は撲滅されるか

厚川正則 近藤千紗

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

key words : B 型肝炎, C 型肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌

## 要 旨

透析患者における B 型, C 型肝炎に対する積極的なスクリーニングおよび抗ウイルス療法による感染制御は, 予後改善や院内感染などのリスクマネージメントのために重要な課題である。特に C 型肝炎については, 近年 DAA 製剤による治療レジメンの開発による治療成績の向上, 有害事象の軽減により, 従来治療困難であった透析症例であっても治療を目指せる時代となった。そこで透析症例における B 型, C 型肝炎に対する治療の現況について概説する。

## はじめに

本邦では肝硬変の原因の約 70% が B 型・C 型慢性肝炎が占めており, これらの症例では長期にわたる肝臓での慢性的な炎症の継続によって肝細胞障害と再生が繰り返されることで, 肝硬変, 肝細胞癌を引き起こすことが知られている。さらに肝細胞癌症例の約 80% が B 型・C 型肝炎のウイルス性肝炎によると考えられている。

血液透析患者における HCV 抗体陽性率は約 10% と一般人口に比較して高率であり, そのうちの約 60% が HCV 持続感染者であると報告されている<sup>1)</sup>。また血液透析患者の HBs 抗原陽性率は約 1~3% 前後と報告されており, こちらも非透析症例に比較し高率である。これまでに, HCV 感染透析患者の生命予後は HCV 非

感染透析患者に比較して有意に不良であることが報告されており<sup>1)</sup>, また HBV 感染は劇症化による急性肝不全死や血液浄化療法施設における院内感染により HBV 感染症例が死亡したケースも報告されていることから, 血液透析患者における HBV, HCV 感染のマネージメントは患者, 医療従事者の双方にとって重要な課題である。

さらに 2007 年の Kumada らの報告によれば, 血清 ALT が正常値の範囲の症例であっても 10 年の経過で約 10% 程度の症例に肝発癌がみられることが報告されている<sup>2)</sup>。一般に血液透析症例ではトランスアミナーゼが低値であることが知られているが, 血清 AST, ALT 正常の症例であっても B 型・C 型慢性肝炎の治療を検討するべきであると考えられる。また, これまでに治療による HCV 排除により C 型慢性肝炎症例の肝外病変が改善することが報告されており, 2011 年の Arase らの報告によれば, HCV を排除することにより CKD への進展率が著明に低下することが示されている<sup>3)</sup>。このような観点からもトランスアミナーゼが正常の症例であっても, 血液透析症例における抗ウイルス療法の重要性は明らかであろう。

## 1 透析症例における B 型慢性肝炎

血液透析症例では, 透析導入あるいは転入時, および 6 カ月に 1 回の HBs 抗原, HBs 抗体測定を行うことが推奨されている<sup>4)</sup>。HBV 感染のスクリーニングは

HBs 抗原定性を行うことが一般的であり陽性であれば今現在の感染を示すが、最近では従来約 10 倍高感度の BLEIA 法を用いた HBs 抗原定量試薬も開発され、予後や治療効果判定にも有用であることが報告されている。また、HBs 抗原陽性症例では HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 検査を行う。HBe 抗原は HBV の増殖力を反映しており、一般的に陽性症例では HBV の増殖力が強く、血中の HBV 量は多い。近年では HBV DNA 量が多い症例では発癌リスクが高いという報告も散見されており<sup>5)</sup>、このような症例では注意が必要である。

従来、B 型慢性肝炎症例における治療目標は HBe 抗原陰性化、あるいはトランスアミナーゼの正常化とされていたが、現在の日本肝臓学会の治療ガイドラインでは HBs 抗原の陰性化が治療目標となっている<sup>1)</sup>。また非透析症例における治療対象は、慢性肝炎症例では ALT 31 以上、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 logIU/mL) 以上の症例、線維化の進展した肝硬変症例では ALT 値に関係なく HBV DNA 陽性であれば治療適応とされているが、透析症例における治療対象が明確にされておらず、今後の検討が必要であると考えられる。

2018 年 12 月現在、本邦で使用可能な HBV に対する抗ウイルス療法は、①インターフェロン療法、②核酸アナログ製剤に大別される。前者は有害事象が多くみられるものの、比較的 HBs 抗原低下効果が高いと報告されており、一方で後者は HBV DNA の増殖抑制効果は強く有害事象も少ないが、インターフェロン製剤に比較して HBs 抗原の低下率は低い。日本肝臓学会のガイドラインにおいてもインターフェロン製剤による抗ウイルス療法では HBs 抗原低下作用が期待できるため、原則としてペグインターフェロン単独治療を第一に検討するとされている。しかしながら前述のとおり、ペグインターフェロン療法では有害事象が高率に認められることから治療の忍容性が低下しやすいため、実臨床においては透析症例では導入困難な症例が多く、核酸アナログ製剤の投与が中心となっている。

本邦では 5 種類の核酸アナログ製剤が承認されているが、2018 年 12 月現在、非透析症例に対する初回治療として推奨されているのは、エンテカビル (ETV)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF)、テノホビルアラフェナミド (TAF) の 3 種である。ETV は強い HBV RNA 低下作用があることが多数報告されて

いるが、近年発売になった TDF および TAF は強力な HBV DNA 低下作用に加え、ETV に比較して HBs 抗原低下作用が高い可能性があり期待されている。

ETV は第二相臨床試験における PK study の結果から、透析症例に対しては 0.5 mg/day 週 1 回投与が推奨されている。一方 TDF については、海外では 300 mg/日週 1 回投与を推奨している報告もあるが<sup>6)</sup>、非透析症例においても腎機能低下や血清 P 値、骨密度の低下といった有害事象が報告されていることから、現実的には透析症例では投与が困難な場合が多いと考えられる。TAF は TDF の改良型ともいえる新規の細胞内プロドラッグであり、経口投与後の分解に耐え、大半が標的細胞内まで代謝されずに到達し、肝細胞に取り込まれた後に活性型である TVF2 リン酸 TFV-DP となるために、TDF に比較して投与量および血中のテノホビル濃度を低減できることから、TDF よりも腎機能低下や骨密度の低下といった有害事象が少ない。また、TAF は第二相臨床試験における PK study においてクレアチニクリアランスが 15~29 mL/分の腎機能障害患者 14 例と健康成人 13 例に TAF 25 mg を投与した結果、重度腎機能障害患者における TAF の AUC は健康成人の 1.9 倍、Cmax は 1.8 倍、TFV の AUC は健康成人の 5.7 倍、Cmax は 2.8 倍であり、臨床的に有意な差ではないため用量調整は不要とされた。しかしながら、クレアチニクリアランスが 15 mL/分未満の腎機能障害症例における TAF の薬物動態は検討されていないことから、薬剤添付文書上は、クレアチニクリアランスが 15 mL/分未満に低下した場合は TAF の投与中止を考慮することとされている。以上をふまえ、実臨床においては B 型慢性肝炎透析症例に対する抗ウイルス療法は ETV の投与が中心となっており、透析症例における HBV 撲滅は現時点では困難であると考えられる。しかしながら現在も多数の抗 HBV 製剤の開発が進行しており、今後新規治療薬の登場に期待したい。

## 2 透析症例における C 型肝炎治療

本邦の C 型慢性肝炎症例の中央値は約 70 歳と諸外国に比較して高齢化が進行しており、長期にわたる炎症の継続により肝線維化が進展している症例が多い。それはすなわち、肝癌のリスクが高い症例が多いことを意味しており、これらの症例に対する治療戦略は重

要な課題であるといえよう。また、高齢者では腎機能の低下を高頻度に認めることが報告されており、70歳以上79歳未満の高齢者におけるeGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の慢性腎臓病（chronic kidney diseases; CKD）症例の割合は男性では27%、女性では31%にのぼるとされている<sup>7)</sup>。このような理由により本邦においてはCKDを合併したC型慢性肝炎症例に対する積極的な治療導入が推奨されている。実際に実臨床においてもCKD合併例に対する治療導入例は増加傾向にあり、自験例では2017年度に新たにC型慢性肝炎に対し治療導入された症例の約30%がCKD stage 3-5、約8%が透析症例であった。

透析症例では血清AST、ALT、AFPといったバイオマーカーの値が非透析例に比較して低値であることが報告されているが、そのために治療のタイミングを逸してしまう症例があることが懸念される。しかし、これらのバイオマーカーが低値であっても、肝細胞癌の発症率は非透析例と同等である。実際にC型肝炎を合併する透析症例では肝炎患関連死が多く、HCV非感染者に比較して有意に不良であることが多数報告されており<sup>8)</sup>、日本肝臓学会のガイドラインにおいても、積極的なC型慢性肝炎治療および肝細胞癌のサーベイランスが推奨されている。

従来透析症例に対するC型慢性肝炎治療としてペグインターフェロン単独療法がおこなわれてきたが、特にゲノタイプ1型の症例ではSVR率は低値であった<sup>9)</sup>。しかし、2014年に直接型抗ウイルス剤（DAA）が登場したことにより、C型慢性肝炎の治療は大きなブレイクスルーを認めることとなった。インターフェロン製剤が体内の免疫系に作用し間接的にHCVを抑制するのに比較して、DAAはHCV増殖を直接的に阻害することにより、強力な抗ウイルス効果を発揮する。このDAA製剤を併用する治療レジメンが開発されたことにより、治療効果の指標である治療終了後12週目のウイルス陰性化率（sustained virologic response rate; SVR12）は現在ではすでにほぼ100%近くまで向上している。

本邦のC型慢性肝炎におけるHCVのゲノタイプは、約70%がゲノタイプ1b、約20%がゲノタイプ2型、1%程度がゲノタイプ3型とされている。

表1に示したとおり、2018年12月現在、日本肝臓学会によるガイドラインでは、ゲノタイプ1型の透析症例に対する初回投与の治療レジメンとしては、①エルバスビル・グラゾプレビル併用療法、②グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法が推奨されており、これらのレジメンの透析症例に対する治療のエビデンス

表1 CKDステージ別のDAA治療

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D	
eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	≥90 (正常・亢進)	60~89 (軽度低下)	30~59 (中等度低下)	15~29 (高度低下)	<15 (腎不全)	(透析例)	
NS5A 変異あり <sup>†2</sup>	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	
	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	GLE/PIB <sup>†4</sup>	GLE/PIB <sup>†4</sup>	GLE/PIB <sup>†4</sup>	
	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB				
	2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>	2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>	2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>				
	GT1 NS5A 変異なし	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	1.SOF/LDV	EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR
		EBR+GZR	EBR+GZR	EBR+GZR	GLE/PIB <sup>†4</sup>	GLE/PIB <sup>†4</sup>	GLE/PIB <sup>†4</sup>
GLE/PIB		GLE/PIB	GLE/PIB				
2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>		2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>	2.BCV/DCV/ASV <sup>†3</sup>				
GT2	SOF+RBV	SOF+RBV	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	
	GLE/PIB	GLE/PIB	SOF/LDV				
	SOF/LDV	SOF/LDV	(SOF+RBV) <sup>†5</sup>				

†1 肝硬変患者や高齢者では、肝によるクレアチンの合成が低下していることに加えて筋肉量が減少しているため、クレアチニン（Cr）に基づくGFR推定値（eGFR<sub>creat</sub>）では真のGFRを過大評価する可能性がある。一方、腎機能評価の新たなバイオマーカーであるシスタチンC（CysC）は、筋肉量、年齢、肝機能などの影響を受けないため、高齢者や肝硬変患者ではCysC値に基づき算出したeGFR<sub>cys</sub>のほうが真のGFRとの相関はよいと報告されている。  
 †2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。  
 †3 BCV/DCV/ASV投与中は毎週肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。Child-Pugh分類grade Bに対するBCV/DCV/ASVの投与は禁忌である。  
 †4 GLE/PIBの国内第3相試験ではゲノタイプ1型の重度腎障害を合併した慢性肝炎は3例のみしか対象となっておらず、肝硬変に対する投与経験はない。したがって国内における重度腎障害を合併したゲノタイプ1型に対するエビデンスは乏しいため、今後、市販後の治療成績が検討される必要がある。  
 †5 SOF/RBVはCCrが50 mL/分の症例では禁忌である。なお、CCr (mL/分) (=尿中Cr (mg/dL) × 尿量 (mL/日) / 血清Cr (mg/dL)) からeGFRを推算する式として、eGFR = 0.719 × CCr が使用されている。  
 (JSH C型肝炎ガイドライン 第6.2版より引用)

スは本邦からも多数の報告がなされている<sup>10,11)</sup>。

一方ゲノタイプ2型のCKD症例に対しては、これまで使用可能なレジメンは少なかった。

その理由としては、ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎症例に対する治療レジメンには腎代謝の薬剤であるリバビリンが含まれるものが多く、これらのレジメンは導入が困難であること、またゲノタイプ2型の症例に使用可能な薬剤であるNS5Bポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビルは腎排泄型の薬剤であり、 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  に対する投与は禁忌であることがあげられる。しかし、近年グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法が使用可能となったため、今後透析症例に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法のエビデンスが報告されるものと期待される。

前述のとおり、ゲノタイプ1型、2型ともに透析症例に使用可能な治療レジメンであるグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法は、2017年11月より保険収載され使用可能となった新しいDAA併用療法である。グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法はNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるグレカプレビルとNS5A阻害剤であるピブレンタスビルによる1日1回投与、最短8週間の内服治療である。グレカプレビルは肝臓においてCYP3Aにより副次的に代謝されるが、ピブレンタスビルは肝臓で代謝を受けず、グレカプレビルは約92%、ピブレンタスビルは約97%が糞中に

排泄される。またグレカプレビル、ピブレンタスビルそれぞれの腎機能障害患者における薬物動態が開発時のデータとして開示されているが、これによれば腎機能障害患者を軽度 ( $eGFR 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、中等度 ( $eGFR 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、重度 ( $eGFR 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、血液透析を要する末期腎不全 ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) の4群に分類し、グレカプレビル、ピブレンタスビルの経口単回投与後のAUC、 $C_{max}$ を検討したところ、HCV非感染の腎機能正常被験者と比較し、AUCは最大で56%の増加率、 $C_{max}$ は最大で25%の増加率であり、腎機能障害患者においても血中濃度への影響は大きくないことが報告されている。さらに、末期腎不全の群におけるグレカプレビル、ピブレンタスビルの暴露量に及ぼす透析の影響は最大で18%の差を認めたのみであり、さらにヒト血漿蛋白結合率はグレカプレビルでは97.5%、ピブレンタスビルでは99.9%と非常に高く、血液透析による両剤の薬物濃度の低下は少ないことが予想されている。治療成績および安全性についてみると、国内第三相臨床試験(CERTAIN-1試験)においては、CKD stage 4の症例が7例、CKD stage 5の症例が5例エントリーしており、そのうち4例が透析症例であったが、これら12例全例がSVRを獲得し、重篤な有害事象も認められなかったとされており、良好な成績および安全性が報告されている<sup>12)</sup>。海外第三相臨床試

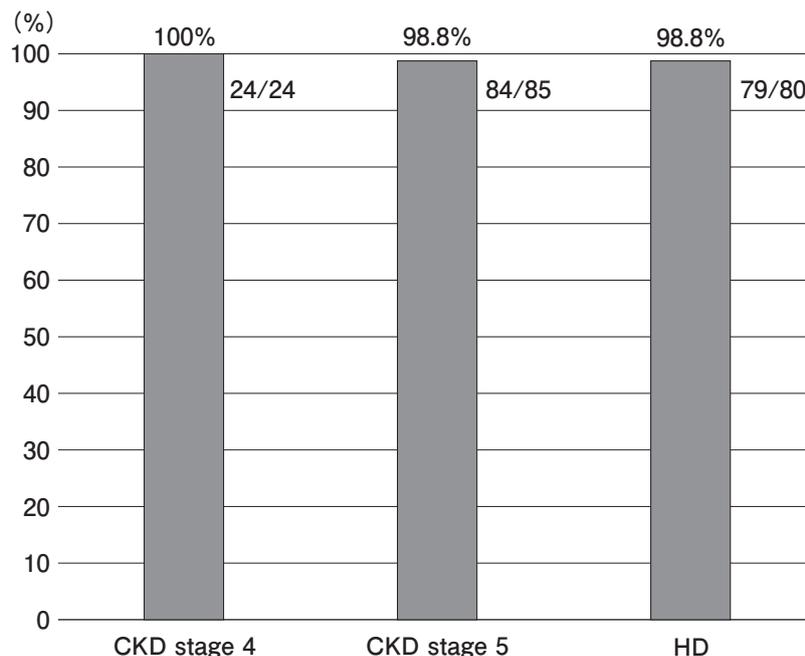


図1 CKD stage 4-5症例のSVR12率  
(文献15より改変)

験 (EXPEDITION-4 試験) においても、透析症例 85 例を含む CKD stage 4-5 の 104 例がエントリーされ、SVR12 率は 98% と良好であった<sup>13)</sup>。実臨床における治療成績をみてみると、CKD stage 4 は 28 例、CKD stage 5 は 114 例の合計 142 例 (うち透析症例 107 例を含む) がエントリーされた多施設共同研究の結果、SVR12 率が判定可能であった症例では、CKD stage 4 の症例で 100% (24/24)、CKD stage 5 の症例で 98.8% (84/85)、透析症例で 98.8% (79/80) と高い SVR 率が得られた (図 1)。安全性について解析したところ、透析症例では非透析例に比較し皮膚搔痒感が有意に高

率に認められたものの重篤な有害事象は認めなかった。

また、透析症例においてグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法を行った場合のグレカプレビル、ピブレンタスビルの薬物動態に関して、海外では eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例においても C<sub>max</sub>, AUC は腎機能正常被験者と比較してほとんど変わらないと報告されているが、本邦においては検討されていない。そこで我々は当院においてグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法を施行した血液透析症例について、グレカプレビル、ピブレンタスビルの T<sub>max</sub> を示す内服後 5 時間から透析を施行し、透析前、透析

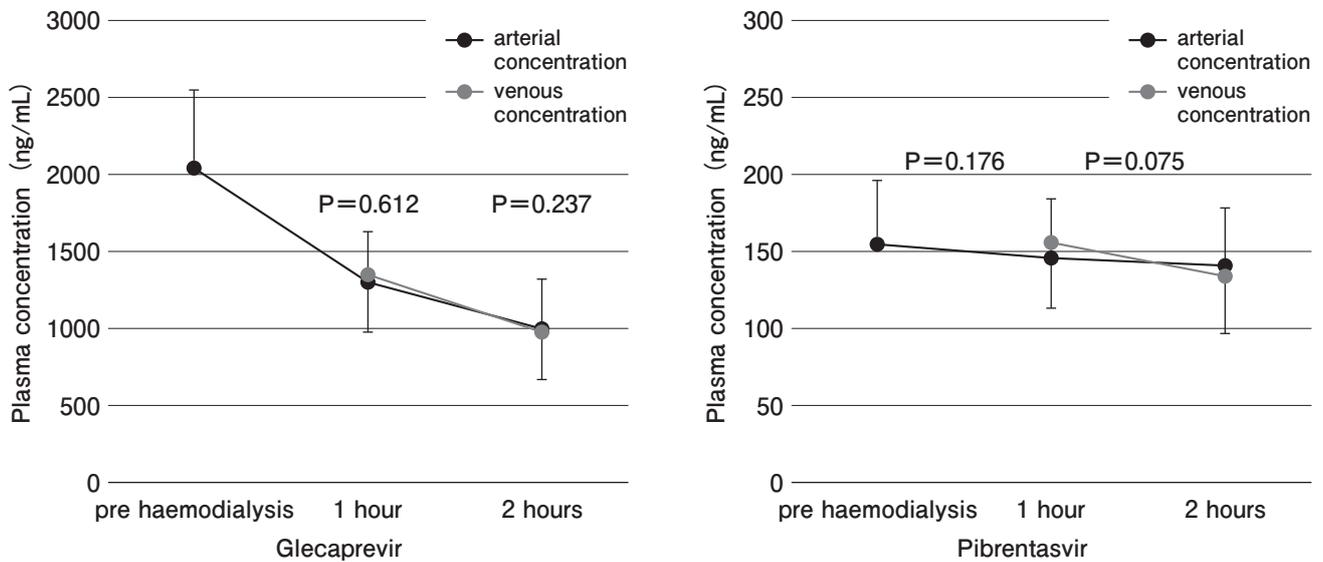


図 2 グレカプレビルおよびピブレンタスビルの透析性 (文献 15 より改変)

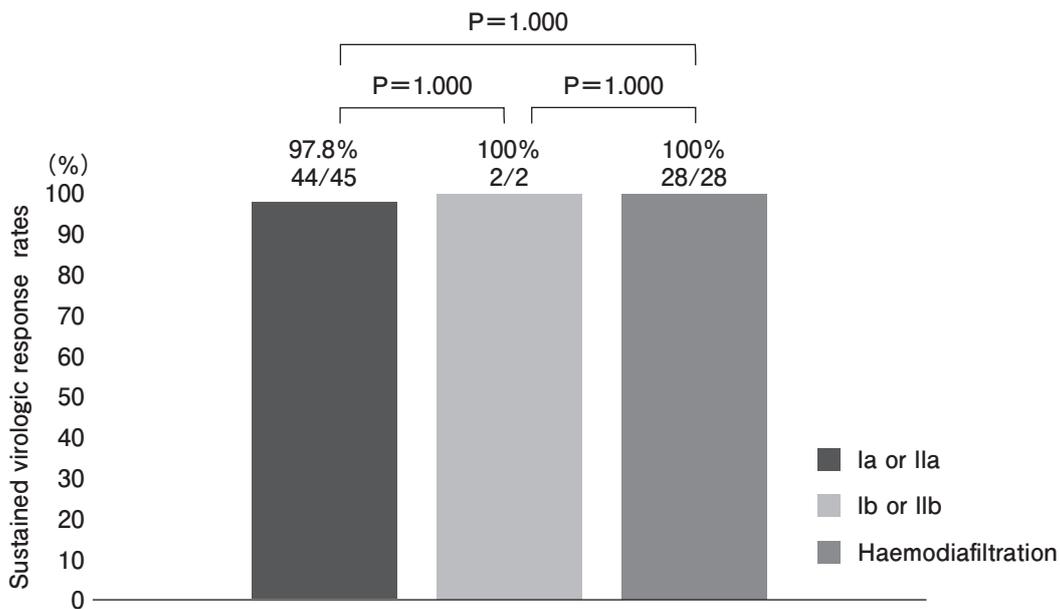


図 3 グレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の透析膜、透析方法による治療成績の比較 (文献 15 より改変)

表2 皮膚掻痒症の合併に寄与する因子

Factors	Category	単変量解析			多変量解析		
		OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
血液透析	あり	4.669	2.880-7.570	$4.13 \times 10^{-10}$	3.785	2.129-6.731	$5.84 \times 10^{-6}$
肝硬変	あり	1.453	0.945-2.234	0.088			
ヘモグロビン値	1.0 g/dL down	1.281	1.142-1.437	$2.43 \times 10^{-5}$			
M2BPGi	1.0 C.O.I up	1.063	1.000-1.129	0.049			
血清アルブミン値	1.0 g/dL down	3.054	1.975-4.722	$5.14 \times 10^{-7}$	2.247	1.195-4.222	0.012

文献 15 より改変.

開始1時間, 2時間の動脈側, 静脈側の血液サンプルにおけるグレカプレビル, ピブレンタスビル濃度を測定し, 動脈側と静脈側の薬物濃度の比較を行うことで, グレカプレビル, ピブレンタスビルの透析性について検討した (UMIN 000032073). その結果, グレカプレビル, ピブレンタスビルのいずれにおいても動脈側と静脈側の薬物濃度に差を認めなかった (図2). さらに, 透析膜あるいは透析方法によるグレカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の治療成績の違いについて検討したところ, 透析膜, 透析方法によるSVR12率には有意な差を認めなかった (図3). 以上の結果から, グレカプレビル+ピブレンタスビル併用療法は透析症例においても高い有効性が得られる治療法であり, 有害事象として掻痒感の頻度が高いことに留意すれば, 安全に施行できると考えられる (表2).

透析症例におけるHCV抗体陽性率は現在約5%前後と考えられており近年徐々に減少傾向であるが, 非透析症例におけるHCV抗体陽性率が1~2%であるのに比較して高率である. そこで, 透析施設におけるHCV抗体陽性者の治療の実態を把握することを目的として, 2016年6月から2017年1月までに日本医科大学の関連施設あるいは日本医科大学千葉北総病院近隣の千葉県内の血液透析施設合計51施設から, ①血液透析患者数, ②HCV抗体陽性率, ③HCV RNA陽性率, ④HCV陽性患者の治療状況についてアンケート調査による回答を得た. その結果, 合計3,181例の血液透析症例のうち, HCV抗体陽性率は5.3% (169/3,181), そのうちHCV RNA陽性率は62.7% (106/169)であったが, この106例のうち抗ウイルス療法を導入済あるいは導入予定の症例はわずか45.3% (48/106)であった<sup>14)</sup>.

## おわりに

透析症例におけるB型慢性肝炎については, 現状では治癒が得られる治療法は開発されていないものの, 核酸アナログ製剤を使用することにより, HBV DNA量については制御が可能となった. 一方, C型慢性肝炎の抗ウイルス療法は近年劇的な進化をとげ, 今では治療導入された症例では100%近い治癒率が得られるようになってきている. また新規治療薬の開発により有害事象も軽減されており, 従来治療困難であると考えられてきた線維化進展例やCKD症例に対しても治療導入が可能かつ高率にSVR獲得が期待できる時代となった. 透析症例についても, もはや治療困難例ではないという認識のもとに, 積極的な抗ウイルス療法が必要であることを認識すべきであろう.

COI: Abbvie, MSD.

## 文 献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会: C型肝炎治療ガイドライン (第6版) 2017年12月
- 2) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al.: Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; 56: 738-739.
- 3) Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 2011; 41: 946-954.
- 4) 日本透析学会: 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版)
- 5) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al.: High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.
- 6) Kearney BP, Yale K, Shan J, et al.: Pharmacokinetics and

- dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 : 1115-1124.
- 7) Japan nephrology society : Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2012; 54 : 1034-1191.
- 8) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J viral hepatitis* 2007; 14 : 697-703.
- 9) Kikuchi L, Akiba T, Nitta K, et al. : Multicenter study of pegylated Interferon  $\alpha$ -2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis : REACH study. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 603-611.
- 10) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al. : Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis : A post hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [Epub ahead of print].
- 11) 厚川正則, 近藤千紗, 中牟田誠, 他 : 血液透析施行中のゲノタイプ1のC型慢性肝炎・代償性肝硬変患者に対するグラカプレビル・ピブレンタスビル併用療法の有効性と安全性 : KTK49 Liver Study Group. *肝臓* 2018; 59 : 578-580.
- 12) Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al. : Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018; 53 : 566-575.
- 13) Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. : Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377 : 1448-1455.
- 14) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. : Epidemiological Survey of Patients With Hemodialysis Complicated by Hepatitis C in Japan. *Ther Apher Dial* 2018 [Epub ahead of print].
- 15) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al. : The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment : a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 in press.